

**Beweise und Gegenbeweise für Nebennierenrinden-
Störungen als Ursache des Rheumatismus**

Teodor Nebozuk

1961

=

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

(Direktor: Professor Dr. W. Seitz)

Beweise und Gegenbeweise für Nebennierenrinden-Störungen
als Ursache des Rheumatismus

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Teodor Nebozuk

aus

Toronto /Canada

1961

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. W. Seitz

Dekan: Professor Dr. Dr. H. Eyer

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Juni 1961



Inhaltsverzeichnis

	Seite
A) Die Hormone der Nebennierenrinde und ihre physiologischen Wirkungen auf das Bindegewebe	4
B) Nebennierenrinden-Störungen und Rheuma-Entstehung	7
I) Nebennierenrinden-Störungen als Ursache des Rheumatismus	7
a) Rheumatismus als Anpassungskrankheit im Sinne Selye's	7
b) Einfache Nebennierenrinden-Insuffizienz	12
c) Relative Nebennierenrinden-Insuffizienz	15
d) "Abnorme" Sekretion und Steigerung des peripheren Verbrauchs	17
e) Störungen der Hypophyse	18
f) Intoxikation der Nebennierenrinde	19
II) Einwände gegen den Zusammenhang von Nebennierenrinden-Störungen und Rheumaätiologie	21
a) Einwände gegen Selye's Theorie	22
aa) Antagonismus von Gluco- und Mineralocorticoiden	22
bb) Experimenteller Rheumatismus	24
cc) Elektrolyt-Störungen beim Rheumatismus	25
dd) Beweiskraft von Tierexperimenten	27
b) Widerlegung von primären Nebennierenrinden-Störungen beim Rheumatismus	27
c) Wirkungsweise des Cortisons beim Rheumatismus	30
d) Neuere ätiologisch-pathogenetische Vorstellungen	32
aa) Nebennierenrinden- und Hypophysen-Störungen im erweiterten Sinn	32
bb) Die Hyperergie-Theorie Klinge's	33
cc) Rheumatismus als Kollagenose	34
dd) Kapillarpermeabilität und Rheumatismus	34
C) Schlußdiskussion	37
D) Literaturverzeichnis	38
Lebenslauf	

A) Die Hormone der Nebennierenrinde und ihre physiologischen Wirkungen auf das Bindegewebe

Die Vielgestaltigkeit des Rheumatismus und die Schwierigkeit, seine Ursachen zu entdecken, haben seit je zu einer Unzahl von Spekulationen angeregt. Dieses beruht nicht etwa darauf, daß man über den Rheumatismus wenig gewußt hätte; im Gegenteil bestand eine große Fülle von Einzelerkenntnissen, die allerdings nicht in eine umfassende Theorie der Erkrankung einzuordnen waren. Solange diese zusammenhängende Lehre vom Rheumatismus nicht existiert, ist es unfruchtbar, die Gesamtheit der Einzeltatsachen berücksichtigen zu wollen. Erst das Weglassen und Ausklammern vieler Fragenkomplexe erlaubt eine deutliche Aussage zu diesem Thema. Bei unserer Aufgabe, den Beziehungen zwischen Nebennierenrinde und Rheumaätiologie nachzugehen, soll deshalb, statt einer historischen Übersicht, die übrigens in jeder größeren Arbeit über das Thema zu finden ist, ein kurzer Blick auf Nebennierenrinden-Hormone und Bindegewebe das Rüstzeug für künftige Überlegungen geben.

Die Nebenniere ist in ihren beiden Anteilen - Rinde und Mark - ein inkretorisches Organ. Die tödliche Wirkung einer Nebennierenextirpation kann durch die Substitution mit Hormonen der Rinde verhindert werden, so daß diese als der lebenswichtige Anteil von größerer Bedeutung ist.

Nach ihrer Wirkung werden die etwa 30 bis jetzt bekannten Hormone der Nebennierenrinde in drei Gruppen eingeteilt:

- 1) Mineralocorticoide (MC) mit vorwiegender Wirkung auf den Elektrolythaushalt.
- 2) Glucocorticoide (GC) mit vorwiegender Wirkung auf den Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsel.
- 3) Hormone mit androgener und mit Gelbkörperwirkung.

Diese letzten dürften nach den Untersuchungen von T o n u t t i wohl nur unter pathologischen Bedingungen eine Rolle spielen. Es haben aber die Mineralocorticoide auch Nebenwirkungen auf den Zuckerstoffwechsel und umgekehrt, so daß man, um die Verhältnisse deutlich zu machen, die wichtigsten Nebennierenrinden-Steroide, nämlich

- Cortexon (11-Desoxycorticosteron)
- Aldosteron
- Corticosteron
- Hydrocortison (17-Hydroxycorticosteron)
- 11-Dehydrocorticosteron
- Cortison (17-hydroxy-11-Dehydrocorticosteron)

nach G r o s s ⁴⁸ in zwei Reihen anordnen kann. Nach fallender Wirkung auf den Mineralhaushalt ergibt sich die Folge: Aldosteron - Cortexon - Corticosteron - Hydrocortison - 11-Dehydrocorticosteron - Cortison, nach der Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel die Folge: Hydrocortison - Cortison - Corticosteron - 11-Dehydrocorticosteron - Aldosteron - Cortexon.

Für eine reine MC-Therapie wird man also das Aldosteron, für reine GC-Therapie Cortison oder Hydrocortison bzw. dessen synthetische Abkömmlinge Prednison und Prednisolon wählen. Obwohl das Cortexon (11-Desoxycorticosteron = DOC, oder als Acetat = DOCA) nicht das stärkste mineralotrope Hormon ist, wurde es wegen der leichten Synthetisierbarkeit in zahlreichen Versuchen als typisches MC und Antagonist des typischen GC Cortison verwandt. Die Frage der Angriffsorte des Cortisons hat S t u d e r ¹⁴³ einer ausführlichen, systematischen Nachprüfung unterworfen. Er untersuchte an Ratten die Wirkung auf die Abkömmlinge aller drei embryonalen Keimblätter. Dabei kam er zu folgendem Ergebnis: "Cortison hemmt verschiedenartige proliferative Reaktionen im wenig differenzierten mesenchymalen Gewebe und im ektodermal-epithelialen, nicht aber im entodermal-epithelialen Gewebe." Weil sie die für unser Problem entscheidende ist, wollen wir die Wirkung auf die proliferativen Reaktionen des Mesenchyms näher betrachten.

Aus dem mittleren Keimblatt des Embryos geht das embryonale Bindegewebe, das Mesenchym hervor. Dieses differenziert sich später zu den mesenchymalen Strukturen aus, nämlich Bindegewebe mit Gefäßsystem, Knochen, Knorpel, glatte Muskulatur und blutbildendes Gewebe. Von diesen gilt unsere besondere Aufmerksamkeit dem Bindegewebe, das aus drei morphologischen Grundelementen besteht: Fasern, Zellen und Kittsubstanz. Bei den Fasern unterscheidet man kollagene, elastische und retikuläre; die wichtigsten vorkommenden Zellen sind die Fibroblasten (Faserbildner) und die Mastzellen (Heparinbildner).

Nach H a r t m a n n ⁵³ wirkt Cortison auf das gesunde Bindegewebe ganz allgemein im Sinne einer Alterung, wie sie beim klinischen Bild des Hypercortisonismus (Morbus Cushing) besonders deutlich wird. Die Fibrillen Neubildung ist vermindert, der Polymerisationsgrad nimmt zu. Damit verringert sich die Elastizität, es schlagen sich Kalksalze und Cholesterin nieder. F i c k ⁴¹ fand unter dem Einfluß von Cortison eine Beschleunigung des Reifungsprozesses am jungen Bindegewebe der Ratte. Er vermutet, daß das Cortison eine schnellere Einstellung und

Verstärkung des biochemischen Gleichgewichts im Bindegewebe bewirkt. F i c k spricht von einer weitgehenden Übereinstimmung zwischen embryonalem und entzündetem Bindegewebe. Daraus ergibt sich, daß Cortison auch bei der Entzündung die biochemischen Gewebsreaktionen hemmt und labile Enzymgleichgewichte stabilisiert. Entscheidend für die mechanischen Eigenschaften des Bindegewebes ist nach H a r t m a n n ⁵² das quantitative Verhältnis von Kittsubstanz zu Fasern. In dieser Feststellung liegt schon die wichtige Aussage, daß dieses Verhältnis keineswegs konstant ist, sondern unter dem Einfluß von Fermenten stark wechseln kann. Hierbei spielen die Fibroblasten eine entscheidende Rolle, da sie das Eiweiß des Kollagens, das Prokollagen, und die Mucopolysaccharide der Kittsubstanz bilden. Dem erwähnten Verhältnis Kittsubstanz: Fasern entspricht nach H e r i n g a et al. ⁶⁹ biochemisch das Verhältnis der Substanzen Hexosamin : Hydroxyprolin. Dieses ist, nach S o b e l ¹³⁵, ein Hauptangriffspunkt des Cortisons, indem der Hexosamingehalt der Kittsubstanz gesenkt wird. Dadurch wird auch der kolloidosmotische Druck der Kittsubstanz gesenkt, diese sozusagen "trockengelegt". In der Größenordnung des Lichtmikroskops findet man unter Cortison-Applikation im Gewebe charakteristische Veränderungen: die Zahl der Fibroblasten im Bindegewebe nimmt stark ab ¹⁷, die Wucherung der Histiozyten und die Leukozytenmigration werden gehemmt. Im Blut kommt es zum Abfall der Eosinophilen und der Lymphozyten, die Zahl der Thrombozyten steigt an ^{88, 47}. Cortison wirkt ganz allgemein den entzündlichen Reaktionen des Bindegewebes, wie Durchlässigkeitsteigerung und Erweiterung der Kapillaren, Ödembildung und Produktion von Granulationsgewebe entgegen. S e l y e ¹³² und auch F a s s b e n d e r ³⁵ geben zu all den erwähnten Teilreaktionen eine antagonistische, entzündungsfördernde Wirkung der Mineralocorticoide an; die Einwände H e i l m e y e r 's dagegen werden wir später besprechen.

Im Hinblick darauf, daß in der Pathogenese des Rheumatismus die Kapillarpermeabilität eine entscheidende Rolle spielen soll, gehört die Gefäßwand zu den wichtigsten Angriffsorten des Cortisons. Für dessen abdichtende Wirkung kann man mit H a r t m a n n ⁵¹ folgenden Mechanismus annehmen: am Aufbau der Gefäßwand sind saure Mucopolysaccharide beteiligt, Bestandteile der Kittsubstanz, deren Hauptvertreter die Chondroitinschwefelsäure und die Hyaluronsäure darstellen. Die Spaltung dieser polymeren Verbindungen wird durch das Ferment Hyaluronidase katalysiert, welches in seiner Wirksamkeit durch Cortison gehemmt werden kann. So wirkt Cortison der Auflösung der Kittsubstanz mit nachfolgender seröser Exsudation entgegen.

Als Ergebnis dieses kurzen Überblicks, der noch in vielem ergänzt werden muß, läßt sich zusammenfassen: die entzündliche mesenchymale Reaktion wird vermindert durch Glucocorticoide, durch Mineralocorticoide in manchen Teilreaktionen gesteigert.

B) Nebennierenrinden-Störungen und Rheuma-Entstehung

Was spricht für, was gegen die Erzeugung des Rheumatismus durch Nebennierenrindenstörungen? Vor einer genaueren Antwort erfordert diese Frage eine Definition dessen, was wir unter Rheumatismus verstehen wollen. Rheumatismus als das Auftreten ziehender, fließender Schmerzen war von jeher einer großen Anzahl von Krankheitsbildern als Name zugelegt worden. Im Zeitalter der morphologischen Pathologie schien man diese zusammenfassende Einheit zugunsten einer Verselbständigung der Teile aufgeben zu müssen, bis die Forschungen des Pathologen K l i n g e wiederum die Einheit des Rheumatismus herausstellten. Da sich heute wohl die Mehrzahl der Rheumatologen zu dieser Meinung bekennt, können die folgenden Sätze K l i n g e 's⁸⁷ uns zur begrifflichen Grundlage dienen: "Es ist versucht worden zu zeigen, daß es gelingt, aus dem großen Gebiet des Rheumatischen mit seinen bakteriologischen wie klinischen und pathologisch-anatomischen Erscheinungsformen ein einheitliches krankhaftes lebendiges Geschehen herauszuheben, das als die Grundlage des Rheumatischen gelten kann: der gleiche Reaktionsmechanismus auf einen Infekt, die hyperergische Reaktion der Gewebe im empfindlichen Körper hält alle Einzelformen zu einem Ganzen zusammen und ist als das Eigentliche und Wesentliche des Rheumatischen zu betrachten."

Wir werden deshalb im Folgenden allgemein von "dem" Rheumatismus sprechen, wengleich die Klinik eine Spezifizierung in primär-chronische Polyarthritiden, rheumatisches Fieber, Morbus Bechterew o.ä. nötig machen wird.

I) Nebennierenrinden-Störungen als Ursache des Rheumatismus

a) Rheumatismus als Anpassungskrankheit im Sinne S e l y e 's

Unter den Theorien, die eine ursächliche Beziehung zwischen Nebennierenrindenstörungen und Rheumatismus annehmen, verdient S e l y e 's Anschauung besondere Aufmerksamkeit, weil sie im Zusammenhang einer Konzeption steht, die in vielem voll gültig und unbestritten ist.

Nach S e l y e¹³³ reagiert der Organismus auf eine Vielzahl differenter äußerer Einwirkungen in unspezifischer, gleichförmiger Weise. Die Gesamtheit der unspezifischen Reizantworten wird als das "Allgemeine Adaptations-Syndrom" (AAS) bezeichnet. Das AAS, dessen "Entgleisen" S e l y e¹³¹ als die Ursache des Rheumatismus an-

sieht, enthält folgende Reaktionen: Das einwirkende Agens (Stressor) stimuliert auf noch nicht genau bekannte Weise - oft über Adrenalin ausschüttung des Nebennierenmarks - die Hypophyse zu gesteigerter ACTH-Sekretion. Unter Einwirkung des ACTH gibt die Nebennierenrinde vermehrt Glucocorticoide ans Blut ab; die Sekretion der androgenen und mineralotropen Corticoide wird kaum beeinflusst. Dieses ist auch durch die klinische Erfahrung bestätigt worden, daß ACTH- und Cortison-Applikationen praktisch identische Wirkungen haben. Wie wir in der Einleitung sahen, hemmen GC die entzündlichen Reaktionen des Mesenchyms. S e l y e nennt sie deshalb die antiphlogistischen Corticoide (AC). Welche Substanz eine Mehrausschüttung der mineralotropen, prophlogistischen Corticoide (PC) bewirkt, ist noch unklar; S e l y e hatte auf Grund experimenteller Beobachtungen zunächst das Wachstumshormon des Hypophysenvorderlappens (STH = somatotropes Hormon) angenommen. Diese Annahme ließ sich aber nicht bestätigen, und S e l y e erklärt nunmehr die prophlogistische Wirkung des Wachstumshormons durch direkte Beeinflussung des Bindegewebes. S e l y e 's ¹³¹ hypothetischer "Faktor X", ein Hypophysenhormon, das speziell die MC-Produktion stimulieren soll, ist also nicht mit dem Wachstumshormon identisch. In neuerer Zeit brachte F a r r e l l experimentelle Belege für die Vermutung bei, daß die Produktion des Mineralocorticoids Aldosteron direkt vom Hypothalamus (d.h. nicht auf neuroinkretorischem Wege über die Hypophyse) gesteuert werde ³⁴.

Die Mehrproduktion an GC im Stress erzeugt im Bindegewebe eine gegen Entzündung gerichtete Reaktionslage. Je nach Intensität und Dauer der Reiz- (Stressor) Einwirkung ergeben sich verschiedene Bilder des AAS. Bei genügend starkem Stress und genügend langer Dauer kann man drei Stadien unterscheiden:

1. Alarmstadium: Anpassung wird eingeleitet - Entspeicherung der Nebennierenrinde, gesteigerte Corticoid-Aktivität.
2. Resistenzstadium: Anpassung ist erreicht - Speicherung der Nebennierenrinde, Corticoid-Aktivität nur wenig über normal.
3. Erschöpfungsstadium: Anpassung geht wieder verloren, erneute Entspeicherung der Nebennierenrinde, stark gesteigerte Corticoid-Aktivität.

Am Ende des Erschöpfungsstadiums, das auf einem Versiegen der "Anpassungsenergie" beruht, tritt der Tod ein. Bei einer Unterbrechung der Stressor-einwirkung kann das AAS auf jeder Stufe zur Rückbildung gebracht werden. Wie man sieht, ist das Allgemeine Adaptations-Syndrom als solches nicht pathogen, sondern eine sinnvolle Anpassungs- und Abwehrleistung. Allerdings

können Fehlsteuerungen im beteiligten Hormonsystem die Anpassung selbst zu einem pathogenen Faktor machen. Vor allem bei Stressoren geringer Intensität kann so die schädigende Wirkung des entgleisten AAS viel bedeutsamer werden als die des Reizes. S e l y e spricht dann von Adaptationskrankheiten. Darunter zählt er so wichtige Erkrankungen wie die Hypertonie, die Nephrosklerose und den Rheumatismus.

Das Wesen der Adaptionskrankheit besteht in einer Fehlsteuerung der hormonellen Anpassung, die somit die Einwirkung des Pathogens nicht vermindert, manchmal sogar verstärkt. Bei der Tuberkulose wäre vermehrte ACTH-Sekretion eine Fehlanpassung, weil durch Glucocorticoid-Vermehrung im Blut die entzündliche, zur Abkapselung führende Gewebsreaktion gehemmt wird. Ebenso ist der Organismus beim Rheumatismus fehladaptiert, wenn er durch gesteigerte STH- oder MC-Produktion die unzweckmäßige entzündliche Exsudation in die Gelenke fördert.

H e i l m e y e r ⁶⁰ bestätigt dies durch klinische Beobachtungen: "Wir haben es als Ärzte oft erlebt, daß ein chronischer Gelenkrheumatismus nach einem Stress die entzündlichen Erscheinungen entweder bessert oder aber auch in manchen Fällen zum heftigsten Aufflammen bringt, je nachdem nach der Meinung S e l y e 's phlogistische oder antiphlogistische Hormone aktiviert werden. Es erscheint uns wahrscheinlich, daß so etwas Ähnliches im Organismus auch vor sich gehen muß."

Historisch stellte sich der Rheumatismus für S e l y e zuerst als eine durch MC-Überschuß hervorgerufene Krankheit dar. Bei Ratten hatte er ¹²⁸ durch größere Dosen von DOCA, die nach H e i l m e y e r ⁵⁶ auf den Menschen umgerechnet etwa 3000 - 5000 mg entsprechen, charakteristische Gelenkveränderungen erhalten. Die morphologischen Befunde an Herz und Gefäßen ähnelten stark den Bildern bei Periarteriitis nodosa, maligner Hypertonie und akutem Rheumatismus. S e l y e nahm deshalb an, daß diese Krankheiten "zumindest teilweise durch eine abnorme (wahrscheinlich überschießende Anpassungsreaktion der Nebennierenrinde verursacht werden". Später fand er mit seinem Arbeitskreis ¹³⁰, daß adrenaletomierte und thyreoidektomierte Tiere unter DOCA Gelenkentzündungen mit charakteristischen "rheumatischen" Gewebsveränderungen einschließlich Aschoff-Geipel'scher Knötchen entwickelten. Das führte zu der Auffassung des rheumatischen Fiebers als einer "klinischen Manifestierung von Nebennierenrinden-Hypertrophie". Dabei bezog sich S e l y e also lediglich auf das

mineralotrope Prinzip der Nebenniere. Später machte die umwälzende Veröffentlichung von H e n c h et al.⁶¹ auf die erstaunliche Wirkung der GC beim rheumatischen Geschehen aufmerksam.

S e l y e¹²⁷ erweiterte nun seine Theorie, indem er als ätiologischen Faktor eine Verminderung der GC oder eine Vermehrung der MC, mithin eine Verkleinerung des GC:MC-Quotienten annahm. Diese Lehre, die ganz auf dem funktionellen Antagonismus der GC und MC beruht, wurde von S e l y e noch belegt durch Experimente, die zeigten, daß DOCA die durch Formalin bei der Ratte hervorgerufene Gelenkentzündung steigert, Cortison sie unterdrückt.¹²⁷

Die S e l y e'schen Experimente sind vielfach wiederholt worden, so z.B. von P i r o z y n s k i und A k e r t¹¹⁸, die nach DOCA dieselbe nicht-eitrige Polyarthrititis, aber - und darauf werden wir noch ausführlich eingehen - keine rheumatischen Frühinfiltrate nach Klinge und keine Aschoff-Geipel'schen Knötchen fanden. Es stellte sich heraus, daß die Stärke der Gelenkschädigung der Menge des injizierten DOCA proportional war. Vorausgehende Adrenalektomie verstärkte die schädigende DOCA-Wirkung. Diese Beobachtung ließ sich durch den Wegfall der antagonistischen, entzündungshemmenden Glucocorticoide erklären. Allerdings war auch noch eine andere Möglichkeit denkbar: daß die Nebenniere das zugeführte DOCA zum Teil "entgiftet" bzw. in GC umwandelt. Diese letzte These konnte tatsächlich von P i n c u s¹¹⁷, H e c h t e r et al.⁵⁵ bewiesen werden. Bei der Durchströmung von Nebennieren sahen sie, daß zugesetztes DOCA teilweise in Corticosteron umgewandelt wird. Die Nebennierenrinde hat also die Fähigkeit, Steroidhormone in 11-Stellung zu oxylieren. Nach M a r r i a n⁹⁸ kann auch diese Tatsache die S e l y e'sche Theorie stützen. Es ist nämlich durchaus denkbar, daß unter Stress und folgender Hyperaktivität der Nebennierenrinde das Fermentsystem der 11-Oxylierung überfordert wird, so daß eine größere Ausscheidung von 11-Desoxycorticosteroiden resultiert. Einen Schritt weiter gingen W e i s s b e c k e r¹⁶² sowie S t a u d i n g e r, W e i s s b e c k e r und P f e f f e r¹⁴⁰ als sie entdeckten, daß bei manchen Rheumatikern, ebenso wie bei Addison-Patienten, die Fähigkeit der 11-Oxylierung gestört ist. Dieser Störung könnte also eine Bedeutung bei der Entstehung des Rheumatismus zukommen. Eine weitere Stütze für S e l y e's Anschauungen lieferten W e i s s b e c k e r und S t a u d i n g e r¹⁶⁴ durch den mit neuartigen Trennungsmethoden geführten Nachweis, daß beim Rheumatiker das Verhältnis der MC:GC im Harn tatsächlich verscho-

ben ist. Während es normalerweise etwa 1:5 beträgt, hatten Rheumakranke ein Verhältnis von ca. 1:1,5. Diese Änderung geht allerdings allein zu Lasten einer verminderten GC-Produktion: eine Vermehrung der MC konnte von den Autoren in keiner der 500 Analysen festgestellt werden.

DOCA als Ursache rheumatischer Störungen wird auch von H e i l - m e y e r ⁵⁹ angegeben, der in einem Fall von hypochlorämischer Urämie unter 200 mg DOCA und gleichzeitiger Kochsalzinfusion einen schweren Gelenkrheumatismus entstehen sah. Bei der ACTH-Behandlung von Rheumakranken seiner Klinik beobachtete H e i l m e y e r , daß parallel mit der Besserung der Beschwerden eine Normalisierung des MC:GC-Quotienten eintrat. Nach Absetzen des ACTH stellte sich, gleichzeitig mit der erneuten Verschlechterung, der alte Quotient wieder ein.

Im "Ersten Freiburger Symposion" über Probleme des Hypophysen-Nebennierenrindensystems, das eine gründliche Diskussion der vorliegenden Fragen brachte, konnten für den von S e l y e postulierten Gegensatz der Gluco- und Mineralocorticoide noch zwei Beobachtungen aus anderen Gebieten angeführt werden:

K ü h n a u ⁹² berichtete, daß Acne als Folge einer Cortison-Überdosierung entstehen kann. Diese Fälle, wie auch alle anderen Acne-Kranken konnten durch einfache DOCA-Gaben vollständig geheilt werden. Bei Koinzidenz von Arthritis und Acne brachte die DOCA-Applikation eine Verschlimmerung der Gelenkbeschwerden, während die Acne sich besserte. Umgekehrt wurde zur Beeinflussung von Psoriasis Cortison gegeben, wodurch eine Acne entstand. Um dieser zu begegnen, gab man DOCA, das wiederum die Psoriasis verschlechterte.

B e n d a ⁸ berichtete von Erfahrungen mit der experimentellen chronischen Leberschädigung durch Tetrachlorkohlenstoff-Inhalation nach R o l l e r . Es wurde der Einfluß von Cortison bzw. DOCA auf diese Leberschäden untersucht. Cortison verhinderte die Entstehung entzündlicher Gewebsreaktionen, so daß sich autoptisch das morphologische Bild einer Hepatose ergab. Unter DOCA kam es dagegen zu überschießenden mesenchymalen Reaktionen, die zu Bildern von ausgeprägter Leberfibrose bzw. Cirrhose führten. Die nur mit Tetrachlorkohlenstoff behandelten Kontrolltiere zeigten geringere Grade von Leberfibrose. Somit läßt sich auch hieraus auf einen Antagonismus der GC und MC in ihrer Wirkung auf das Mesenchym schließen. Zusammenfassend kann man sagen, daß das S e l y e 'sche Konzept des Rheumatismus als einer Anpassungskrankheit durch eine größere Anzahl experimenteller Gefunde gestützt worden ist.

b) Einfache Nebennierenrinden-Insuffizienz

Während sich S e l y e 's Vorstellungen über die Entstehung des Rheumatismus aus seinen Forschungen über das "Allgemeine Adaptations-Syndrom" ergaben und somit auf die frühen 40er Jahre zurückgehen, sind die anderen hier diskutierten Theorien erst nach 1949 entstanden. Zwar führten schon 1943 P e m b e r t o n und S c u l l ¹¹¹ die leichte Ermüdbarkeit und Asthenie bei chronischen Arthritikern auf eine Dysfunktion des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems zurück, aber es blieb bei diesem indirekten Hinweis. Erst als H e n c h , K e n d a l l , S l o c u m b und P o l l e y ⁶¹ 1949 ihre ersten Erfahrungen mit K e n d a l l 's Compound E, dem späteren Cortison, veröffentlichten, schienen Beweise für die beherrschende Rolle der Nebenniere beim Rheumatismus vorzuliegen. Eine Patientin, die seit viereinhalb Jahren an primär-chronischer Polyarthrititis litt, hatte täglich 100 mg Compound E durch intraglutäale Injektion erhalten. Schon nach 8 Tagen konnte sie, die sich nur mit Mühe aus dem Bett hatte erheben können, ohne Schmerzen mehrere Stunden lang spazieren gehen. Dieser dramatische Effekt hat sich, nach H e n c h 's Erfahrungen an der Mayo-Klinik, an 95% der Kranken wiederholen lassen. Er fand sich bei chronischer Polyarthrititis ebenso wie bei rheumatischem Fieber, und bald konnte H e n c h ⁶⁴ zeigen, daß ACTH im Prinzip dieselben Wirkungen hat wie Cortison. Nach Verringerung oder Absetzen der Medikation trat aber fast immer ein Rückfall ein, der den Kranken nach der anfänglichen Euphorie in umso tiefere Enttäuschung stürzte. Solche Rückfälle stärkten bei den Autoren die Überzeugung, daß die Cortison-Anwendung eine echte Substitutions-Therapie darstelle. In seiner Publikation über den Effekt des Cortisons hatte H e n c h ⁶¹ einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Rheumatismus und eventuellem Cortisonmangel nur als Frage angedeutet. Überhaupt muß gesagt werden, daß H e n c h im Gegensatz zu S e l y e nur sehr zurückhaltende ätiologisch-pathogenetische Folgerungen aus seiner Entdeckung gezogen hat. Weit zurückliegende Untersuchungen über die häufigen Spontanremissionen des Rheumatismus bei Schwangerschaft und Gelbsucht hatten H e n c h zu der Überzeugung gebracht, daß das Krankheitsbild des Rheumatismus - auch in seiner vollen Ausprägung - potentiell reversibel sei ^{65, 66}. Es gelte nur, den Schlüssel zu den latenten Heil- und Wiederherstellungskräften des Organismus zu finden. Diese Hoffnung fand er in seiner bald folgenden Entdeckung bestätigt. So mußte die Möglichkeit sehr plausibel erscheinen, daß eine Störung in der Funktion der Hypophyse oder der Nebennierenrinde oder im Stoffwechsel ihrer Hormone bei der Entstehung der

Krankheit oder durch mangelnden Schutz gegen ihre Entstehung eine Rolle spielen⁶⁷. Während S e l y e dem gestörten Gleichgewicht von prophlogistischen und antiphlogistischen Hormonen ätiologische Bedeutung zugemessen hatte, ist hier von vornherein nur die Frage nach einer pathogenetischen Mitwirkung gestellt. Das Nächstliegende war dabei die Annahme, daß am Rheumatismus ein Cortisonmangel im Sinne einer Unterfunktion der Nebennierenrinde beteiligt sei. Da solche Unterfunktion dem Arzt als Addison'sche Krankheit bekannt ist, mußte es interessieren, ob beim M. Addison ein Rheumatismus häufiger auftritt, als nach den Gesetzen der zufälligen Verteilung zu erwarten wäre. Das ist nicht der Fall. P e r e r a¹¹² berichtet von einem solchen Zusammentreffen der beiden Krankheiten, das allerdings sehr selten ist. Es ist bemerkenswert, daß in diesem Fall zur Rückbildung der rheumatischen Erscheinungen eine viel geringere als die übliche Cortison-Dosis nötig war. Im Sinne der S e l y e 'schen Vorstellungen könnte man sich dies durch den Wegfall der prophlogistischen Corticoide erklären. Vor Entdeckung der Glucocorticoide erhielten Addison-Patienten zur Substitution ausschließlich DOCA. Entsprechend ist es dabei manchmal zur Entwicklung rheumatischer Gelenksbeschwerden gekommen^{124, 146, 23, 26, 27}. Auch von A l l e g r a³ wurde eine Unterfunktion des Hypophysen-Nebennierensystems beim Rheumatismus beobachtet. Durch die neuen Methoden der analytischen Chemie hat man versucht, eine solche Unterfunktion in Form verminderter Corticoid-Ausscheidung im Urin oder eines gesenkten Blutspiegels nachzuweisen. Dabei haben sich sehr widerspruchsvolle Befunde ergeben, die zum Teil gewiß auf der Anwendung verschiedener Methoden beruhen. Auf eine andere Fehlermöglichkeit haben H i l l et al.⁷⁰ hingewiesen: der Blutspiegel an Glucocorticoiden und die Ausscheidung der entsprechenden Abbauprodukte im Harn unterliegen beträchtlichen Tagesschwankungen. W a r d , H e n c h et al.¹⁶⁰ untersuchten diese Schwankungen im 17-Hydroxycorticosteroid-Spiegel des Plasmas bei Rheumatikern und Gesunden. Während gesunde Personen um 8 Uhr die größte und um 18 Uhr die kleinste Konzentration aufwiesen, hatten Rheumatiker ein Maximum um 6 Uhr und ein Minimum um 24 Uhr. Es muß also bei Stichproben immer angegeben werden, um welche Tageszeit sie entnommen wurden, oder besser noch wird die Tagesausscheidung im Harn durch Sammeln des 24-Stundenurins bestimmt. Verschiedene Forscher haben bei solchen Untersuchungen erniedrigte Corticoid-Werte im Plasma oder im Urin gefunden. Durch Gruppenreagentien kann man die Nebennierenrindenhormone im Harn getrennt als 17-Ketosteroide und "Urin corticoide" bestimmen. Bei Rheumatikern wurden erniedrigte 17-Ketosteroidwerte von B i r k e und P l a n t i n¹⁰,

Kellie und Wade⁸³, Freund et al.⁴⁴, Bauer et al.⁷ und Vennig et al.¹⁵⁵ gefunden. Auch von einer verminderten 24-Stundenausscheidung an Urincorticoiden ist in einigen Fällen berichtet worden^{70, 10, 155, 76, 4}. Norymberski et al.¹⁰⁶ fanden mit etwas veränderter Methodik bei Rheumatikern eine um 40% erniedrigte Ausscheidung an "17-ketogenen Steroiden", wozu die eigentlichen 17-Ketosteroide und die Glucocorticoide zählen sollen. Auch Weissbecker und Staudinger^{165, 161} fanden bei Rheumatikern die Glucocorticoidfraktion im Harn vermindert, allerdings bei gleichzeitiger Erhöhung der 17-Ketosteroide. In direkten Messungen beobachtete Peterson¹¹⁵, daß die Nebennierenrinde einiger Rheumatiker Cortisol (Hydrocortison, das physiologische Glucocorticoid) in verringertem Maße synthetisierte.

Auch Ceresa und Reyneri¹⁸ berichten von verminderten Corticoid-Konzentrationen im Plasma. Der Annahme einer verminderten (Glucocortico-) Corticoidproduktion der Nebennierenrinde als Mitursache des Rheumatismus wurde bald entgegengehalten, daß die verwendeten therapeutischen Dosen weit über das physiologische Maß hinausgingen und rein pharmakologischen Effekt hätten. Bei den anfänglichen hohen Dosen mag dieser Einwand seine volle Berechtigung gehabt haben. Inzwischen konnte aber durch Einführung wirksamerer Steroide die notwendige Erhaltungsdosis erheblich verringert werden. Außerdem hat die fortschreitende physiologische Forschung einen Begriff davon gegeben, wie groß die Inkretionsleistung der gesunden Nebennierenrinde ist. Nur ein verschwindend kleiner Teil der täglich sezernierten Hormonmenge ist in der Nebennierenrinde gestapelt, so daß man nach Leuthardt⁹³ zur Herstellung derjenigen Menge Rindenhormon, die von den beiden Nebennieren eines 10 kg schweren Hundes täglich abgegeben wird, ungefähr 17 kg Rindernebennieren benötigt. So scheinen manche der heute üblichen therapeutischen Dosen im Bereich der natürlichen Sekretionsleistung zu liegen^{154, 75}. Dabei bleibt die Frage, wie weit durch die exogene Hormonzufuhr die körpereigene Corticosteroid-Produktion unterdrückt wird. Es steht fest, daß im Verlauf einer langdauernden Cortisontherapie die Nebennierenrinde atrophiert. In diesem Stadium ist der Organismus also - abgesehen von einer geringen Basalsekretion der atrophischen Nebennierenrinde - ganz auf die äußere Corticosteroid-Zufuhr angewiesen. Solange die Atrophie nicht eingetreten ist, addiert sich aber die exogene zu der endogenen Hormonmenge, so daß man zunächst wohl mit einem Blutspiegel dieser Substanzen rechnen muß, der tatsächlich über dem normalen liegt. Insgesamt lassen sich zwar einige, aber durchaus nicht beweisende Anhaltspunkte dafür geben, daß der Rheumatismus mit einer

allgemeinen Unterfunktion der Nebennierenrinde einhergehe oder gar durch sie erzeugt werde. Vor allem die Seltenheit des Rheumatismus beim M. Addison hat dazu geführt, daß diese Annahme bald verlassen wurde.

c) Relative Nebennierenrinden-Insuffizienz

Eine andere Möglichkeit, die erwogen und geprüft wurde, war die einer Störung der Nebennierenrinde im Sinne einer "relativen" oder "segmentalen" Insuffizienz. Diese würde sich in einem verschobenen Spektrum der sezernierten Steroide auswirken. Vor allem die Forschungen von Kelley^{79, 80, 81, 82} haben diese Annahme gestützt. Er untersuchte den Gehalt des Plasmas an 17-Hydroxycorticosteroiden bei Patienten mit rheumatischem Fieber. Im akuten Schub sind diese stark erhöht, mit dem Abklingen der akuten Erscheinungen fallen sie auf subnormale Werte ab. Alle Patienten mit abgeklungenem, inaktivem rheumatischem Fieber und solche mit Chorea minor hatten 17-Hydroxycorticosteroid-Werte unter der Norm einer Gruppe von gesunden Kontrollpersonen. Da aber gleichzeitig die Menge des ausgeschütteten ACTH über die Norm erhöht ist, schließt Kelley auf eine relative Nebennierenrinden-Insuffizienz. Ein solcher Zustand liegt nach Bradbury¹⁵ beim adreno-genitalen Syndrom vor. Meist infolge eines "inborn error of metabolism" ist dabei die Cortisol-synthese gestört. Dadurch fällt die Hemmung der ACTH-Ausschüttung durch das Cortisol weg. ACTH wird in stark erhöhtem Maße sezerniert, und alle Vorstufen der Cortisolbildung bis zum "Block" treten vermehrt auf. An dieser Stelle werden sie ausschließlich in den Kanal der androgenen Hormone geleitet, so daß eine pathologische Virilisierung resultiert. Exogene Cortison- bzw. Cortisolzufuhr bremst die ACTH-Ausschüttung und damit die partiell insuffiziente Nebenniere. Forschungen über die Erblichkeit der Disposition zu rheumatischem Fieber von Stevenson et al.¹⁴¹ haben Kelley in der Annahme bestärkt, daß dabei ein solcher erblicher "inborn error" in Bezug auf die 17-Hydroxycorticosteroid-Synthese vorliege. Der parallele Verlauf des erwähnten Hormons mit mehreren "akute Phase"-Verbindungen (C-reaktives Protein, Hyaluronidase-Inhibitor) und die Erkenntnis, daß auch bei Eltern und Geschwistern von Rheumapatienten die Hyaluronidase-Inhibitoren erniedrigt sind¹, führten Kelley zu der Annahme, daß viele künftige Rheumatiker die Disposition zu dieser Krankheit in Form eines erniedrigten 17-Hydroxycorticosteroid-Spiegels schon in sich tragen. Die relative Insuffizienz bestünde

darin, daß die Nebennierenrinde dieses Hormon trotz erhöhter Stimulierung durch ACTH nur in unzureichendem Maße produziert. Ähnliches fand sein Arbeitskreis² bei der Chorea minor (Sydenham), die in engem Zusammenhang mit dem rheumatischen Syndrom steht.

Eine Besonderheit im Steroidstoffwechsel des Rheumatikers wurde auch von Sommerville¹³⁷ und Marrian⁹⁹ berichtet. Sie untersuchten an gesunden und rheumatischen Männern und postklimakterischen Frauen die Ausscheidungsform von parenteral zugeführtem Progesteron. Von den injizierten 2 mal 60 mg schieden die Rheumatiker beider Geschlechter einen abnorm hohen Anteil als Pregnandiol aus, nämlich 25,5% gegenüber normal etwa 12,5%. Während einer ACTH-Kur, welche die gewohnten Zeichen klinischer Besserung bot, blieb diese abnorme Ausscheidungsform bestehen. Die Autoren deuten dies als Hinweis darauf, daß der zugrundeliegende "metabolic error" durch die symptomatische ACTH-Behandlung nicht beeinflußt wird.

Untersuchungen von Hill et al.⁷⁰ aus neuerer Zeit ergaben bei Patienten mit primär-chronischer Polyarthritits eine verminderte 24-Stundenausscheidung an 17-Hydroxycorticosteroiden im Harn, während die Menge an 17-Ketosteroiden normal war. Bedeutsam ist dabei die Feststellung, daß bei anderen chronischen Krankheiten diese Veränderung nicht bestand. Weissbecker und Stauding¹⁶⁵ hatten bei chronischen Arthritikern ebenfalls eine Abnahme der Glucocorticoide bemerkt, die aber nicht charakteristisch, sondern allen chronischen Leiden gemeinsam war. Eine Störung aber wurde von ihnen bei Rheumatikern gefunden, die sonst nur bei Addison-Patienten vorkommt: das Versagen der DOCA-Umwandlung in der Nebennierenrinde. Injiziert man solchen Patienten DOCA, so erscheint es vermehrt im Harn. Bei Gesunden wird es aber nach Hechter¹¹⁷ und Pincus⁵⁵ an C 11 oxydiert und erscheint dann im Harn in der entsprechenden GC-Fraktion.

Den Quotienten Ätiocholanolon:Androsteron fanden Kellie und Wade⁸³ bei Rheumatikern vermehrt, hervorgerufen durch eine Verminderung des Androsterons und eine Vermehrung des Ätiocholanolons. Die ACTH-Behandlung führte dieses Verhältnis wieder zur Norm zurück. (Cholanolone sind Metaboliten der Glucocorticoide; es erscheint aber auch ein Teil der androgenen Hormone in der Cholanolon-Fraktion des Harns.) Davis und Lemmens²⁴, Ceresa und Rubino¹⁹ und Haus⁵⁴ sehen die endokrine Situation beim Rheumatismus durch eine allgemeine Labilität des Hypophysen-Neben-

nierenrindensystems mit signifikant größeren Schwankungen der 17-Ketosteroide charakterisiert. Die Bedeutung dieser und der vorher genannten Befunde wird durch die Untersuchungen *Thorn's* beträchtlich gesteigert. Dieser Autor fand ¹⁴⁷, daß beim gesunden Menschen die Steroidausscheidung nach Zusammensetzung und Tagesablauf bemerkenswert konstant ist. Somit wird eine Beteiligung der Nebennierenrinde am pathologischen Geschehen des Rheumatismus wahrscheinlich.

d) "Abnorme" Sekretion und Steigerung des peripheren Verbrauchs

Bei der vollständigen Analyse der Steroidausscheidung eines Rheumatisers sind unter großen methodischen Schwierigkeiten von *Dobriner et al.* ^{29, 30, 31} folgende Befunde erhoben worden: Androsteron, Ätiocholanolon, 11-Hydroxyandrosteron und 11-Ketoätiocholanolon waren deutlich vermindert. Pregnenolon, das normalerweise im Harn vorkommt, war sogar abwesend. Dagegen wurde 17-Hydroxypregnenolon gefunden, das im Urin des Gesunden zunächst nicht gefunden wurde. Mit mikrochromatographischen Methoden hat *Fellinger* ⁴⁰ diese Ergebnisse nachgeprüft und weitgehend bestätigt gefunden. Interessant ist dabei vor allem die Beobachtung des "abnormen" Hormons 17-Hydroxypregnenolon, weil schon Anhaltspunkte vorlagen, die den indirekten Schluß auf die Anwesenheit eines solchen Hormons erlaubt hatten. *Forsham* ⁴³ weist darauf hin, daß manche Rheumatiker schon durch Cortisonmengen gebessert werden, die im Bereich ihrer eigenen GC-Produktion (30-50 mg/24 Std.) liegen. Er schließt daraus, daß in diesen Fällen die Wirkung des Cortisons vor allem darin besteht, die eigene (abnorme) Hormonausschüttung zu unterdrücken. Auf ähnlich indirektem Wege kommt auch *Miller* ¹⁰⁴ zu der Vermutung einer abnormen Hormonproduktion durch die Nebennierenrinde. Bei zwei Patienten sah er nach totaler Epinephrektomie und nachfolgender Substitution eine anhaltende Besserung der rheumatischen Beschwerden. In direkter Messung beim Nebennierenrinden-Durchströmungsversuch von operierten Patienten glaubt *Hogland* ⁷² abnorme Steroide identifiziert zu haben. Es handelte sich dabei zwar um Erkrankungen an Schizophrenie und Hochdruck, aber immerhin scheinen abwegige Sekretionsprodukte vorzukommen.

Abgesehen von der Nebennierenrinde wurden aber auch Störungen in der peripheren Wirksamkeit ihrer Hormone als Faktor beim Rheumatismus angeschuldigt. *Sayers* ¹²³ äußerte die Vermutung, daß das rheumatisch erkrankte Gewebe gegenüber Cortison weniger empfindlich wird oder dieses schlechter ausnutzen kann. In diesem Fall wäre die normaler-

weise ausreichende GC-Menge im Blut für das entsprechende Gewebe zu gering, es entstünde ein "relativer" Cortisonmangel. Zur Behebung dieses lokalen Mangels müßten Cortisonmengen zugeführt werden, die am gesunden Gewebe einen Hypercortisonismus mit M. Cushing-ähnlichen Zügen hervorrufen. Dasselbe gibt auch D o u g h e r t y ³² an. Durch die Inaktivierung des Cortisons bei seiner entzündungswidrigen Aktion entstehe am Ort der Entzündung eine relative Cortisoninsuffizienz. Als Grund für die hervorragende therapeutische Wirksamkeit der Cortison-Überdosierung sah H e n c h ⁶² einen gesteigerten GC-Bedarf des erkrankten Gewebes an. Zu dieser Meinung bekannte sich auch F e l l i n g e r ³⁹. Im Rahmen des noch nicht erkannten rheumatischen Geschehens komme es zu einer örtlich verminderten Empfindlichkeit gegenüber den Rindensteroiden, die durch eine Überdosierung mit solchen Hormonen durchbrochen werden müsse. Allerdings sieht F e l l i n g e r darin keinen spezifischen Effekt des Cortisons und keine echte Substitution. Dieselbe Verminderung der Empfindlichkeit könne nämlich auch durch Insulin-Therapie und physikalisch-therapeutische Maßnahmen durchbrochen werden. Damit wird dem relativen Cortisonmangel die Rolle eines untergeordneten pathogenetischen Mechanismus zugewiesen, der in keiner Weise zu den Ursachen des Rheumatismus zählen kann.

e) Störungen der Hypophyse

Zu den Nebennierenrinden-Störungen, in denen man eine Ursache des Rheumatismus sah, gehören im weiteren Sinne auch Dysfunktionen des übergeordneten Steuerungsorgans, der Hypophyse. Daß diese Drüse in irgendeiner Weise an der Ausbildung des Rheumatismus beteiligt sei, wurde von L i c h t w i t z ⁹⁴ vermutet, der an Arthritikern öfters deutliche Zeichen von Hypophysenstörung wie Akromegalie oder Züge von Simmond'scher Krankheit beobachtet hatte. K a r s t e n s ⁷⁸ sah bei Rheumatikern häufig eine Vergrößerung der Sella turcica durch Wachstum der Hypophyse. Die Tatsache, daß eine ACTH-Injektion bei Kranken mit primär-chronischer Polyarthrititis meistens eine normale Funktion und auch Reservefunktion der Nebennierenrinde ergibt, brachte auch P e a r s e ^{107, 108} zu der Annahme, daß eher die Hypophyse als die Nebennierenrinde gestört sein könne. Er untersuchte die Hypophysen von 10 Verstorbenen, die eine chronische Polyarthrititis gehabt hatten. Dabei sah er in 9 Fällen spezifische Veränderungen an den mukoiden Zellen (basophile und cyanophile). Sie bestehen in einer Entleerung der Mukoprotein-Granula dieser Zellen. Statt dessen wird einfaches Protein gespeichert, und es entstehen die von der Addison'schen Krankheit her bekannten Crooke-Russel-Zellen. Als

zweites entdeckte P e a r s e sogenannte "polare bigranulierte" Zellen. Bei diesen ist eine Hälfte des Protoplasmas angefüllt mit Beta-Granula, die andere mit einfachen Proteingranula nach Art der Crooke-Russell-Zellen. In 200 Kontrolluntersuchungen konnte P e a r s e die erwähnten Veränderungen, abgesehen von einigen Addison-Fällen, nicht wieder auffinden. Sie schienen also für Rheumatismus und M. Addison spezifisch und belegten damit einen Zusammenhang des rheumatischen Syndroms mit Zuständen der Nebennierenrinden-Unterfunktion.

f) Intoxikation der Nebennierenrinde

Die weitestgehende Identifizierung von Rheumatismus und Nebennierenfunktion wird von Z o r n ¹⁶⁹ vertreten. Seit 1919 sind von diesem Forscher umfangreiche Untersuchungen des Stoffwechsels bei Rheumatismus und Psoriasis vorgenommen worden. Dabei soll sich die fast vollkommene Analogie von Psoriasis und Rheuma ergeben haben. Die Annahme der Vorstellungen über den Rheumatismus setzt allerdings die Annahme dieser These voraus, da die chemischen Untersuchungen vorwiegend an den psoriatischen Schuppenkrusten angestellt worden sind. Die Besserung der Psoriasis und vor allem psoriatischer Gelenksbeschwerden durch Cortin, den damals (1932) bekannten Nebennierenrinden-Extrakt, regte Z o r n zu entsprechenden Versuchen beim Rheumatismus an. Es soll eine wesentliche Besserung der Schwellungen und Schmerzen an den Gelenken eingetreten sein. Darüber liegen aber unseres Wissens - im Gegensatz zu der Besserung der Psoriasis ¹¹⁹ - aus jener Zeit keine Veröffentlichungen vor. Zu der von Z o r n ¹⁶⁹ und S c h l i e p h a k e ¹²⁵ aufgeworfenen Frage der Priorität gegenüber den amerikanischen Autoren wollen wir deshalb nicht Stellung nehmen. Die Entstehung des rheumatischen Syndroms ist nach Z o r n ungefähr folgende: ein unbekannter ätiologischer Faktor bewirkt auf unbekannte Weise (meist durch Eiweißzerfallsprodukte) eine toxische Schädigung der Nebennierenrinde. Diese ist in ihrer Funktion beeinträchtigt und wird insuffizient. Durch Mangel an Rindenhormonen kommt es zu den von Z o r n untersuchten Verschiebungen im Ionenmilieu und zur Exsudation des charakteristisch veränderten Serums in die Cutispapillen (Psoriasis) und ins Gelenk (Rheumatismus). Die Schlußfolgerung Z o r n s 's, "daß mit der Aufklärung der Psoriasis zugleich auch der gesamte Komplex des primär-chronischen Gelenkrheumatismus aufgeklärt ist", dürfte damals (1950) wie heute sehr verfrüht sein, und die nun folgenden Befunde werden zeigen, wie weit wir von einer Klärung des

Rheumatismus-Problems entfernt sind. Durch sie wurde vieles, das mit der Entdeckung der Cortison-Wirkung erklärt schien, wieder dem Zweifel anheimgegeben.

II) Einwände gegen den Zusammenhang von Nebennierenrinden-Störungen und Rheumaätiologie

Am Anfang des Teils unserer Arbeit, der von den Einwänden gegen "Nebennierenrindenstörungen als Ursache des Rheumatismus" handeln wird, scheinen einige Gedanken zu dem Wort "Ursache" nötig. Im medizinischen Sprachschatz gibt es für den Beginn eines Krankheitsprozesses zwei Termini: Ätiologie und Pathogenese. Ätiologie, eigentlich Lehre von den Krankheitsursachen, bezeichnet auch den grundlegenden Anstoß, das *primum movens* des Krankheitsgeschehens. Pathogenese ist dagegen die Entwicklung der Krankheit zu voller Ausprägung; es sind die ersten, kausal gesehen sekundären Schritte des pathologischen Prozesses. Es wird deswegen bei schädlichen Einwirkungen auf den Organismus unterschieden, ob sie ätiologisch oder "nur" pathogenetisch bedeutsam sind. Allerdings hat solche Unterscheidung manches Problematische. Bei einer Sprengung ist gewiß das Anzünden der Lunte ätiologisch, ihr Brennen bis zur Explosion nur pathogenetisch bedeutsam. Dennoch kommt bei einem Durchschneiden der Lunte die Explosion nicht zustande; ihre Intaktheit oder die Kontinuität der pathogenetischen Prozesse ist eine Voraussetzung und damit in gewissem Sinne auch Ursache des Reizerfolgs. Konstitutionelle Disposition und "permitting factors" aller Art können einem Krankheitserreger den Boden bereiten und gehören damit gleichberechtigt in die Reihe der ätiologischen Faktoren. Alle pathogenetischen Teilprozesse, die zum Zustandekommen der Erkrankung notwendig sind, haben gleichzeitig ätiologische Bedeutung. Auf unser Problem angewendet: wenn der Rheumatismus nach *Klinge* als Überempfindlichkeitsreaktion auf *Streptokokkeninfekte* entsteht und *Selye* in ihm eine Anpassungskrankheit sieht, so bedeutet das nicht notwendig einen Gegensatz. Die fehlerhafte Anpassung an Stressoreinwirkungen (z.B. *Streptokokkeninfekte*) ist gewiß ein pathogenetischer Prozeß, er kann aber außerdem als ätiologisch aufgefaßt werden, wenn er die Ursache dafür ist, daß gerade dieser Mensch nach einer Angina eine Arthritis bekommt und jener andere nicht.

Allerdings scheint es, daß sich im eigentlichen Stadium der Entwicklung der Krankheit, also während der Pathogenese des Rheumatismus, keine Dysfunktion der Nebennierenrinde nachweisen läßt, so daß in diesem Fall die Dyskortie weder als ätiologisches noch als pathogenetisches Moment, sondern lediglich als Symptom in Erscheinung träte.

Selye's Deutung des Rheumatismus als Adaptationskrankheit hat im Beginn der 50er Jahre eine intensive und umfangreiche wissenschaftliche Kontroverse eröffnet. Die Fülle der Einwände, die gegen diese Theorie vorgebracht worden sind, ist so groß, daß man sie in sich untergliedern

muß. So gut wie alle Voraussetzungen S e l y e 's sind angezweifelt und z.T. widerlegt worden, so daß diese interessante und heuristisch ungemein fruchtbare Lehre wohl von niemand mehr als ganz zutreffend angenommen wird. Allerdings sind die ersten Einwände von S e l y e in seine späteren Publikationen aufgenommen und die Theorie entsprechend modifiziert worden ^{131, 132}. In seiner Schrift "The Story of the Adaptation Syndrome" ¹³¹ führt S e l y e selbst eine Reihe erhobener und noch zu erwartender Einwände an. Diesen wird meistens durch den Hinweis auf eine Modifizierung des Bildes durch "bedingende Faktoren" begegnet. Innere "bedingende Faktoren" sind beispielsweise erbliche Konstitution und frühere "Erfahrungen" des Gewebes, äußere Bedingung entsteht durch Einflüsse des Ionenmilieus, der hormonalen Gesamtsituation, evtl. auch eines vorausgehenden Stress. Die Hereinnahme solcher bedingender Faktoren in das Bild des Allgemeinen Adaptations-Syndroms macht es gewiß wahrer und wirklichkeitsnäher, es ist aber im einzelnen kaum etwas damit gewonnen, weil sich im jeweiligen Fall der Einfluß der einzelnen Faktoren nicht abschätzen läßt. Dieses sei nur gesagt, um die Schwierigkeit schlagender Beweise gegen S e l y e 's Theorie zu demonstrieren.

a) Einwände gegen S e l y e 's Theorie

aa) Antagonismus von Gluco- und Mineralocorticoiden

Die erste und grundlegende Voraussetzung S e l y e 's ist die des funktionellen Antagonismus von Glucocorticoiden und Mineralocorticoiden. Als Synonyme dazu gebraucht S e l y e die Ausdrücke: anti- und pro-phlogistische Corticoide. S e l y e betont zwar, daß "Cortison", "Glucocorticoid" und "antiphlogistisches" Corticoid nicht identische Bedeutung haben. Wir sahen ja anfangs, daß jedes GC auch mehr oder weniger starke mineralotrope Wirkungen hervorruft. In der experimentellen und klinischen Praxis wurde aber bei diesen Fragestellungen als GC fast ausschließlich Cortison, als MC nur DOCA verwendet. Wenn nun bei der Reproduktion der Grundversuche S e l y e 's teilweise andere Ergebnisse gefunden werden, so entstehen auch Zweifel an den daraus abgeleiteten pathogenetischen Vorstellungen.

H e i l m e y e r ⁵⁹ untersuchte die Wirkung von Cortison und DOCA auf das Mesenchym am Eiklarödem der Ratte. Dabei schienen sich zunächst die S e l y e 'schen Befunde zu bestätigen. Erst die Ausdehnung der Versuche auf größere Tierserien, wodurch die individuellen Schwankungen ausgeschlossen wurden, ergab ein abweichendes Bild ⁵⁶. Cortison verminderte

das Ödem in jedem Falle erheblich. Daran änderte sich auch nichts, wenn Cortison und DOCA gleichzeitig gegeben wurden. Die Applikation von DOCA allein ließ keine eindeutige Beeinflussung des Ödems erkennen. Einmal war es viel größer, ein andermal viel geringer als das bei unbehandelten Tieren. Mit großer Streubreite schwankte der DOCA-Wert um die Normalwerte, so daß im Mittel das Ödem nicht signifikant beeinflußt wurde. Da eine Substanz als solche keine antagonistischen Wirkungen haben kann, nimmt Heilmeyer an, daß in den Fällen einer Zunahme des Ödems diese auf Mineralverschiebungen durch DOCA beruhen, während in den Fällen von Abnahme des DOCA vielleicht in Cortison umgewandelt worden ist.

Dieser Versuch beweist also, daß exogen zugeführtes DOCA keine eindeutige Wirkung hat. Daß bei einem bestehenden (relativen) Überwiegen der körpereigenen Mineralocorticoide Schäden am Bindegewebe entstehen können, ist damit nicht widerlegt. Heilmeyer's Mitarbeiter an diesen Versuchen, Frey und Fischer⁴⁵, sprachen sogar von einer synergistischen Wirkung der GC und MC, indem die allergisch-hyperergische Entzündung (Eiklarödem der Ratte) zu einem gewissen Zeitpunkt durch DOCA gehemmt werden könne. Da sich diese Beobachtung offenbar auf dieselben Versuche bezieht, möchten wir aber doch Heilmeyer's Vermutung einer DOCA-Umwandlung den Vorzug geben. Meier, Gross und Desaulles¹⁰¹ berichten etwas abweichend, daß bei lokaler Anwendung DOCA die Bindegewebsreaktionen hemmend, bei allgemeiner Anwendung sowohl fördernd als auch hemmend beeinflußt. Die Ergebnisse der experimentellen Medizin zum Problem der DOCA-Wirkung auf das Mesenchym sind durchaus uneinheitlich. Cornman²² fand eine Hemmung der Fibroblasten durch DOCA, auch Clark und Umbreit²¹ berichten von einer gleichsinnigen Wirkung der GC und MC. Sie untersuchten den Einbau von radioaktivem Schwefel (S³⁵) in das Knorpelgewebe der Ratte. Dieser Einbau war unter DOCA um 60% verlangsamt. Auch Cortison hemmte den Einbau, aber nur um 40%.

Dagegen wiesen Lustig und Mancini⁹⁵ nach, daß DOCA die Vitalität und die Stoffwechselleistungen der Fibroblasten fördert. Sie fanden die Mucopolysaccharid-Umsetzung in der Zeiteinheit deutlich vermehrt.

Eine sehr interessante Anmerkung zu diesem Komplex verdanken wir Weissbeker¹⁶³. Er weist darauf hin, daß man von einem Antagonismus der GC und MC schon deshalb nicht sprechen kann, weil die MC keine Anticortisonwirkung haben. Die Aufhebung der DOCA-Schäden durch Cortison ist zwar durch Selye vielfach bewiesen, ein umgekehrter

Effekt hat sich aber niemals zeigen lassen. Auch H e i l m e y e r zeigte ja, daß die Zugabe von DOCA zum Cortison an dessen ödemhemmender Wirkung nichts ändert. Somit haben experimentelle Befunde die S e l y e 'sche Grundvoraussetzung vom GC-MC-Antagonismus beträchtlich erschüttert.

Je mehr Anlaß man hatte, am Gegensatz von DOCA und Cortison zu zweifeln, desto deutlicher wurde es, daß dieser zwischen Cortison und STH tatsächlich existiert. Auch darüber hat zuerst S e l y e ¹²⁹ berichtet. Auf der Suche nach einem MC-steuernden Prinzip im Hypophysenvorderlappen entdeckte er eine Substanz mit mineralotroper Wirkung. Er nannte sie "Faktor X" und glaubte in ihr das Analogon zum GC-wirksamen ACTH gefunden zu haben.

Allerdings sprachen

S e l y e 's Befunde zumeist gegen eine Beeinflussung der MC-Ausschüttung der Nebennierenrinde, so daß S e l y e den Pfeil des STH in seinem Stress-Schema nunmehr direkt auf das Bindegewebe richtete. Dort steigert es das Fibroblastenwachstum ¹⁵⁶, steigert die Bildung kollagener Fasern, stimuliert die Formalinarthrititis der Ratte und schwächt oder annulliert, je nach Menge, die antiphlogistische Wirkung des Cortisons. S e l y e ¹³¹ konnte eine Reihe von Cortison-Überdosierungserscheinungen mit STH rückgängig machen, wie z.B. Spontaninfektionen aus Resistenzschwäche. So scheint man im Wachstumshormon des Hypophysenvorderlappens doch eine "Anticortison-Substanz" gefunden zu haben. Im Gegensatz zu den Vorstellungen über GC und MC hat sich ein Antagonismus zwischen STH und Cortison oder auch ACTH weitgehend bestätigen lassen. Über die Rolle des STH beim Stress und eine etwaige Mitwirkung bei der Entstehung des Rheuma liegen aber außer den S e l y e 'schen noch zu wenig Befunde vor, als daß man schon ein Urteil abgeben könnte.

bb) Experimenteller Rheumatismus

Wenden wir uns wieder dem Rheumatismus als Anpassungs Krankheit zu, dessen erste Voraussetzung für seine Realität - die Gegenwirkung der GC und MC - recht zweifelhaft geworden ist. Eine zweite Voraussetzung für die Richtigkeit der S e l y e 'schen Theorie war die Möglichkeit der Erzeugung eines "experimentellen Rheumatismus" durch MC. S e l y e 's erste Mitteilung über die Erzeugung von Arthritiden durch DOCA ¹³⁰ berichtete von rheumatischen Gewebsveränderungen einschließlich Aschoff'scher Knötchen im perivaskulären Bindegewebe. Die Gelenkentzündung beschrieb er als eine "Synovitis rheumatica" mit Granulombildung im synovialen und periartikulären Gewebe und kleinen

Rundzellinfiltraten. Dagegen sagt der Pathologe F a s s b e n d e r ³⁵ von S e l y e 's Befunden am Rattenherzen, daß es sich dabei um eine unspezifische, diffuse, vorwiegend histiozytäre Myokarditis ohne eigentliche rheumatische Veränderungen gehandelt habe. So ergab auch die Nachprüfung der S e l y e 'schen Versuche durch P i r o z y n s k i und A k e r t ¹¹⁸, U e h l i n g e r ¹⁵², B a u e r et al. ⁷, B o h l e et al. ¹³ und F a s s b e n d e r ^{35, 37, 38}, daß diese Experimentalarthritiden in keinem Fall das charakteristische Gesicht des menschlichen Rheumatismus mit K l i n g e 'schen Frühinfiltraten und perivascular gelegenen Aschoff'schen Granulomen trugen. Es fehlte die fibrinoide Degeneration, und die Verteilung der perivascularären Infiltrate erinnerte mehr an den Typ der Periarteriitis nodosa. Nach F a s s b e n d e r ³⁵ muß überhaupt "dringend davor gewarnt werden, jedes Zellhäufchen im Herzmuskel als Aschoff'sches Granulom zu bezeichnen, bei dem es sich um eine wohldefinierte morphologische Bildung handelt". A s c h o f f ⁵ beschreibt selbst die nach ihm benannten Knötchen in klassischer Weise: "Es sind dies zellige Wucherungen, die regelmäßig in der Nachbarschaft kleiner oder mittelgroßer Gefäße liegen und oft die innigste Beziehung zur Adventitia zeigen. Diese Knötchen sind klein und entstehen durch Zusammenlagerung auffallend großer Elemente mit einem oder mehreren abnorm großen, leicht eingekerbten oder polymorphen Kernen. Die Zusammenlagerung der Zellen erfolgt oft in Form eines Fächers oder einer Rosette. Die Peripherie wird von den großen Kernen, das Zentrum von den oft zu einem schwächer oder anders färbbaren, anscheinend aus nekrotischem Material zusammenfließenden Protoplasma der Zellen gebildet."

Diese Knötchen treten bei der akuten rheumatischen Polyarthritiden auf, und zwar vor allem im Herzmuskel, in den Klappen und in der Synovia der befallenen Gelenke. Solche Veränderungen wurden bei keiner der experimentellen Arthritiden gefunden. Diese könnten ohnehin nur ein Analogon der akuten Polyarthritiden des Menschen darstellen; eine chronische Verlaufsform konnte von S e l y e auch durch noch so ausgedehnte DOCA-Applikation nicht produziert werden. Da außerdem nach B o h l e et al. ¹³ die Gewebsschäden nach DOCA-Intoxikation mit Vorliebe an Pankreas und Dünndarm auftreten und immer mit der Entwicklung einer Hypertonie gekoppelt sind, dürfte es feststehen, daß die von S e l y e erzeugten Arthritiden im Sinne der morphologischen Spezifität nichts mit Rheumatismus zu tun haben.

cc) Elektrolyt-Störungen beim Rheumatismus

Ein weiterer wichtiger Einwand gegen S e l y e 's Theorie ergibt sich

aus der Betrachtung des Mineralhaushaltes beim Rheumatiker. Bei einem starken Überwiegen der Mineralocorticoide in der Hormonproduktion der Nebennierenrinde, das schon zu toxischen Schäden im Bindegewebe führen sollte, wäre eine Mineralverschiebung im Sinne der MC zu erwarten. Trotz der vielfältigen Beteiligung des gesamten Stoffwechsels beim chronisch-rheumatischen Geschehen sind gerade Störungen des Salz-Wasser-Haushalts dabei sehr selten ⁷⁶. Auch die Hypertonie (Mineralocorticoide wirken blutdrucksteigernd, nach S e l y e zählt auch die Hypertonie zu den Adaptationskrankheiten) ist extrem selten mit rheumatischen Erkrankungen verbunden ¹¹⁶. Diese Beobachtung, die von V o l h a r d ¹⁵⁸ oft betont wurde, ist mit einem MC-Überschuß schwer vereinbar. Klinische Erfahrung zeigt, daß rheumatische Arthritiden im allgemeinen nicht von Natrium- und Chlorionen-Retention noch von erhöhter Kaliumionen-Ausscheidung begleitet sind. S e l y e ¹³⁴ gibt zwar, seiner Theorie entsprechend, eine hohe DOCA-Empfindlichkeit von Patienten mit rheumatischen Gelenkstörungen an, aber nach P i r o z y n s k i und A k e r t ¹¹⁸ war dieses an 21 Fällen nicht zu bestätigen. Auch hier spricht die klinische Erfahrung gegen das Konzept von S e l y e. Dieser ¹³¹ entgegnet zwar, es sei das DOCA immer nur in kleinen Mengen verabreicht worden, aber der Einwand vermag nicht ganz zu überzeugen. Denn seitdem feststeht, daß die MC beim Rheumatiker nicht merklich erhöht sind ¹⁶⁵, beruft sich S e l y e ja gerade auf die pathogene Wirkung kleiner MC-Mengen.

Die Gültigkeit der S e l y e 'schen Vorstellungen erscheint durch die Anmerkungen H e n i 's erheblich eingeschränkt. H e n i ⁶⁸ erinnert an die Tatsache, daß DOCA im Nebennierenvenenblut des Menschen nur in Spuren nachgewiesen werden konnte. Das körpereigene Mineralocorticoid ist das Aldosteron. Prophlogistische oder gar Rheumatismus-erzeugende Eigenschaften des Aldosterons konnten aber nicht nachgewiesen werden. Die Übertragung der Verhältnisse bei exogener DOCA-Überdosierung auf die endogene Aldosteron-Produktion erscheint in keiner Weise berechtigt. Entsprechend wurde auch von H e n c h ⁶³ keine Beeinflussung des Rheumatismus durch Aldosteron gefunden, weder im bessernden noch auch im verschlechternden Sinne. Daß sich bei der üblichen Substitutionsbehandlung der Addison-Patienten mit Mineralocorticoiden keine rheumatischen Reaktionen ergeben ³³, ist ein oft vorgebrachtes, einleuchtendes Argument gegen die pathogenetische Bedeutung der MC. Weiter stellten B a u e r, C l a r k und D i e n e s ⁷ fest, daß DOCA auch in Dosen, die zu einer beträchtlichen Salzretention führen, nicht die rheumatische Arthritis verschlimmert und auch nicht den günstigen therapeutischen Effekt des

Cortisons irgendwie beeinträchtigt.

dd) Beweiskraft von Tierexperimenten

Schließlich sind es auch Einwände mehr allgemeiner Art, die gegen S e l y e 's Theorie vorgebracht werden. Die Vorsicht bei der Übertragung tierexperimenteller Erkenntnisse auf den Menschen, die von jeher ein Problem der experimentellen Medizin ist, scheint im Falle des Rheumatismus besonders notwendig. So wissen wir durch K e n d a l l ⁸⁴, daß der Rheumatismus in seiner chronischen Form überhaupt nur beim Menschen existiert. Schon zwischen verschiedenen Gattungen derselben Tierfamilie, wie Ratte und Maus, bestehen nach S t u d e r ¹⁴² so große Unterschiede in der Wirkung von Hormonen, daß eine Übertragung sehr gewagt wäre. In einem so komplexen Geschehen, wie es die Entstehung des Rheumatismus darstellt, scheint die Übertragung von tierexperimentellen Ergebnissen auf den Menschen vollends ungerechtfertigt. H a r r i s o n ⁵⁰ behauptet, daß die Arthritis bei S e l y e 's zur experimentellen Stresserzeugung einseitig nephrektomierten, mit DOCA behandelten Ratten dadurch entstanden sei, daß man bei der Nephrektomie gleichzeitig die Nebennierenarterie verletzt und dadurch eine Nekrose der zona fasciculata verursacht habe. Dabei seien die dort gebildeten Glucocorticoide ausgefallen. Diese Vermutung möge dahingestellt bleiben, und S e l y e 's experimentelles Vorgehen sei weiterhin als richtig angenommen. Dennoch bleibt der Grundstock an Tatsachen bescheiden. Bei der ganzen Theorie der Adaptationskrankheiten ist die Menge experimenteller und klinischer Erkenntnisse im Vergleich zum spekulatorischen Überbau so gering, daß man sich ihr kaum anschließen können. Es ist jedoch wahrscheinlich, daß eine spätere, adäquatere Deutung der S e l y e 'schen Forschungsergebnisse deren praktischen Wert herausstellen wird.

b) Widerlegung von primären Nebennierenrindenstörungen beim Rheumatismus

Sucht man in der Literatur nach Beweisen gegen eine ätiologisch-pathogenetische Auslösung des Rheumatismus durch Nebennierenrinden-Störungen, so findet man nur eine ganz spärliche Anzahl. Dennoch ist die herrschende Meinung der Rheumatologen, daß die Nebennierenrinde höchstens eine modifizierende Rolle bei der Ausprägung des Krankheitsbildes spielt. Dieser scheinbare Widerspruch ist dadurch zu erklären, daß die entgegengesetzte Meinung nie bewiesen war. Die nächstliegende Möglichkeit, eine abwegige Funktion der Nebennierenrinde zu untersuchen, war die Messung ihrer Sekretion an den Steroiden des Harns, vor allem den 17-Ketosteroiden. Dazu sei gleich gesagt, daß die

17-Ketosteroide beim Mann nur zu zwei Dritteln aus der Nebennierenrinde stammen, während der Rest die inkretorische Leistung des Hodens widerspiegelt. Bei der Frau ist zwar die Nebennierenrinde die einzige Quelle dieser Hormone, aber eine 17-Ketosteroidbestimmung gibt über die GC-Produktion der Nebenniere ungenügenden Aufschluß. Es ist nämlich nicht gewiß, welcher Anteil der eigentlichen Nebennierenrindenhormone in die 17-Ketofraktion des Urins eingeht¹³⁹. Immerhin erhält man einen ersten Einblick in die Funktion der Nebennierenrinde. So sind auch bald, wie wir gesehen haben, Anhaltspunkte für eine Unterfunktion in Form erniedrigter 17-Ketosteroidwerte gefunden worden. Das ließ sich aber nicht als charakteristisch bestätigen, denn es gibt eine gleich große Anzahl von Arbeiten, die über normale Ausscheidungswerte bei Rheumatikern berichten.

Davison et al.²⁵, Desmarais²⁸, Thorn et al.¹⁴⁸, Marti¹⁰⁰, Fischer⁴², Birke und Plantin^{12, 10} sahen bei Patienten mit primär-chronischer Polyarthrit 17-Ketosteroidwerte innerhalb oder an der unteren Grenze der Norm. Eine normale 24-Stunden-Ausscheidung an Urincorticoiden beim Rheumatiker wird von Staub et al.¹³⁸, Fischer⁴² und West¹⁶⁸ angegeben. Solche Widersprüche zu den früher mitgeteilten Ergebnissen sind gewiß häufig auf uneinheitliche Methodik zurückzuführen. Immerhin scheint aber daraus hervorzugehen, daß eine erniedrigte 17-Ketosteroidausscheidung nicht typisch für den Rheumatismus ist und durchaus nicht in allen Fällen vorkommt. Damit erscheint eine allgemeine Beteiligung der Nebennierenrinde schon fraglich.

Mit verfeinerten Methoden konnte später auch der Corticoid-Spiegel im peripheren Blut gemessen werden. Birke und Plantin^{9, 11, 10}, Perkoff et al.¹¹³, Nelson et al.¹⁰⁵, Ceresa und Reyneri¹⁸, Bunim¹⁶ und Ward et al.¹⁶⁰ fanden bei Rheumatikern normale Werte. Diese letzte Arbeit ist von besonderem Interesse. Sie stammt aus dem Arbeitskreis von Hensch, der als Mitautor erscheint. In ihrer Veröffentlichung aus dem November 1958 geben die Forscher der Mayo-Klinik einen kurzen Überblick über die Versuche, einen Zusammenhang zwischen Nebennierenrindenstörungen und Rheumatismus zu belegen. Diese Versuche, von seiner Entdeckung angeregt und auch teilweise von ihm selbst unternommen, bezeichnet Hensch als fehlgeschlagen. Hensch verweist zwar auf die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen in dieser Richtung, gibt aber zu, daß bis zum Datum der Veröffentlichung kein Befund einen solchen Zusammenhang bewiesen oder "evident" gemacht hat. Unseres Wissens ist auch seither kein solcher Befund erhoben worden. Die Arbeit von Ward und Hensch¹⁶⁰ hat zum Ziel, die Gültigkeit der Beobachtungen Kelley's^{79, 80, 81, 82, 2} an rheuma-

tischem Fieber und Chorea minor für die chronischen Krankheiten rheumatischen Charakters wie primär-chronische Polyarthrititis, Morbus Bechterew und Osteoarthritis nachzuprüfen. K e l l e y hatte an Kranken mit rheumatischem Fieber und Chorea minor im inaktiven Stadium einen verminderten 17-Hydroxycorticosteroid-Spiegel im Blut gefunden, bei gleichzeitiger Erhöhung der ACTH-Aktivität. Er deutete diesen Zustand als eine partielle relative Insuffizienz der Nebennierenrinde, die möglicherweise erblich angelegt sei. In den Untersuchungen, die über den 17-Hydroxycorticosteroid-Spiegel bei chronischen Rheumatikern von H e n c h und anderen Autoren angestellt wurden, ergaben sich niedrige Werte 81, 14, 16, 160.

H e n c h schließt daraus, daß es bei der primär-chronischen Polyarthrititis keinen absoluten Mangel an 17-Hydroxycorticosteroiden gibt, und daß diese vom Körper in einem annähernd normalen Ausmaß produziert und verwertet werden. Somit scheinen K e l l e y 's Anschauungen, die für das rheumatische Fieber noch unwiderlegt sind, im Falle des chronischen Rheumatismus nicht zuzutreffen.

Pathologisch-anatomische Untersuchungen konnten ebenfalls keine Anhaltspunkte für eine Nebennierenrinden-Insuffizienz beim Rheumatismus erbringen. Nach S o k o l o f f , S h a r p und K a u f m a n ¹³⁶ sind beim Arthritiker die Nebennieren anatomisch normal. Dasselbe gilt für ihr Steuerungsorgan, die Hypophyse. Die nach P e a r s e rheumaspezifischen Veränderungen der Mukoidzellen konnten inzwischen auch bei anderen krankhaften Zuständen gefunden werden. P e a r s e ^{107, 108, 109, 110} hatte mit der Perjodsäure-Schiff-Methode bei Arthritikern bestimmte Schädigungen der Hypophyse gefunden, die bei 200 Kontrollhypophysen nicht vorhanden waren. B a r t h o l o m e w , S l o c u m b und B a h n ⁶ haben am Sektionsmaterial der Mayo-Klinik die P e a r s e 'schen Untersuchungen reproduziert und das Vorkommen der "polaren bigranulierten Zellen" bestätigt. Diese kamen allerdings bei verschiedenen nichtrheumatischen Erkrankungen in demselben Ausmaß vor, wie beim Rheumatismus. Ob sie überhaupt im Zusammenhang mit krankhaften Zuständen stehen, ist damit noch nicht erwiesen.

T h o r n und B a y l e s ¹⁴⁹ konnten zeigen, daß die Hypophyse des Rheumatikers in normaler Weise auf Adrenalin anspricht; C e r e s a und R e y n e r i ¹⁸ untersuchten das Blut von Rheumatikern auf seine ACTH-Aktivität und fanden auch hier normale Werte.

Die einleuchtende Möglichkeit, daß das rheumatisch erkrankte Gewebe einen erhöhten Verbrauch von Cortisol habe und deshalb die Nebennierenrinde relativ insuffizient sei, wurde von N e l s o n et al. ¹⁰⁵ geprüft.

Sie bestimmten den 17-Hydroxycorticosteroid-Gehalt im arteriell zuströmenden und im venös abfließenden Blut eines rheumatischen Gelenkes. Die arterio-venöse Differenz ließ keinen Schluß auf eine Steigerung des Verbrauchs zu. Ähnliches konnten P e t e r s o n u. Mitarb.¹¹⁴ und B u n i m¹⁶ beweisen. Sie verfolgten die Geschwindigkeit, mit der injiziertes Cortisol aus dem Plasma verschwand und sahen auch hier bei 8 Rheumatikern keine signifikanten Unterschiede gegenüber den Normalwerten. Dagegen ist aber zu sagen, daß mit dieser Methode feinere Unterschiede im Verbrauch der erkrankten Gewebe kaum hätten aufgedeckt werden können.

Schließlich erwies sich auch die Hoffnung D o b r i n e r 's, im 17-Hydroxypregnenolen das "abnorme Hormon" des Rheumatismus entdeckt zu haben, als trügerisch. A p p l e b y et al.⁴ wiesen es im Harn bei anderen Krankheiten und auch bei Gesunden nach. Nach dem Stand der analytischen Methoden kann das Vorhandensein eines solchen abnormen Hormones nicht sicher widerlegt werden; es gibt aber zur Zeit keine positiven Anhaltspunkte dafür. Daß eine abnorme Hormonproduktion als Ursache des Rheumatismus im Gegenteil sehr unwahrscheinlich ist, ergibt sich nach K e n d a l l⁸⁵ aus folgenden Überlegungen: bei langdauernder Cortison-Therapie wird die Nebennierenrinde atrophisch; das bedeutet eine fast erloschene Sekretion. Zu ihrer Erholung braucht die Nebennierenrinde einige Tage. Man kann deshalb kaum annehmen, daß die sehr schnell einsetzende Verschlechterung nach Absetzen des Cortisons durch abwegige Sekretionsprodukte hervorgerufen wird. Entsprechend müßte eine Stimulierung der Sekretion die Symptome des Rheumatismus verschlimmern. Dagegen hat H e n c h⁶⁴ bald nach Entdeckung des Cortisoneffektes die entsprechende Wirkung des ACTH gefunden.

c) Wirkungsweise des Cortisons beim Rheumatismus

Die überraschenden, eindrucksvollen Besserungen des Rheumatismus unter Cortison hatten vermuten lassen, daß dieses an den Ursachen der rheumatischen Erkrankungen angreift. Es dürfte aber durch unsere Zusammenstellung von Befunden evident geworden sein, daß Nebennierenrindenstörungen als Ursache des Rheumatismus wahrscheinlich nicht in Frage kommen. Das bedeutet: Cortison ist nicht auf die Ursache der Erkrankung gerichtet, es hat keine ätiotrope Wirkung. Diese Meinung ist schon bald nach Einführung des Cortisons vertreten worden; in Deutschland vor allem von H e i l m e y e r^{57, 58}, W e i s s b e c k e r¹⁶⁷ bzw. W e i s s b e c k e r und H e i l m e y e r¹⁶⁶. Diese Autoren sprechen von einer pathogenetischen Wirkung auf den Schauplatz der rheumatischen

Entzündung, das Mesenchym. Am Beginn jeder Entzündung spielen sich hier eine Reihe synergistischer Vorgänge ab, die als "mesenchymale Grundreaktion" zusammengefaßt werden. Dazu zählt H e i l m e y e r ⁶⁰: Bindegewebswachstum, Histiozytenwucherung, Leukozytenmigration, Endokard- und Gefäßwandreaktion, Antikörperbildung, Fieber, Eosinophilie und Lymphozytose. Jeder dieser Faktoren wird durch Cortison hemmend beeinflusst; Cortison hat also eine vollständige antiphlogistische Wirkung. H e i l m e y e r vermutet daher, daß bei der gleichsinnigen Hemmung so vieler verschiedenartiger Funktionen der Entzündung das Cortison vielleicht den übergeordneten Initiator dieser Entzündung ausschaltet. Nach M e n k i n ^{102, 103} gibt es eine Anzahl phlogistisch hochwirksamer Substanzen, die von der gereizten Zelle in zeitlicher Reihenfolge abgegeben werden. An diesem Punkt der M e n k i n - Stoffe vermuten H e i l m e y e r und auch F a s s b e n d e r die eigentliche Auslösung vieler Cortison-Wirkungen. F a s s b e n d e r ³⁶ hat, den Anschauungen seines Lehrers K l i n g e folgend, die Wirkung des Cortisons auf den Ablauf der allergisch-hyperergischen Entzündung als ein Modell des Rheumatismus untersucht. Cortison oder allgemeine Glucocorticoide können schon in den ersten Phasen die Antikörperbildung und bei einer wiederholten Zufuhr des Allergens das Auftreten der Histamin-Substanzen hemmen. Werden nun die Zellen durch den Entzündungsreiz getroffen, so reagieren sie mit einer Freisetzung der M e n k i n - Stoffe. Dies sind Leukotaxin, Leukozytosefaktor, Leukopenic-Faktor, Nekrosin, Pyrexin und ein Wachstumsfaktor, wobei die Eigenschaften dieser Substanzen durch ihren Namen gekennzeichnet sind. Nach M e n k i n kann man mit Hilfe der GC auch die Freisetzung dieser Stoffe unterdrücken. Im nächsten Stadium, dem der Exsudation aus den Kapillaren, gelingt mit GC eine Gefäßabdichtung. Eine Depolymerisierung der Grundsubstanz, die innerhalb der ersten Stunde der Entzündung stattfindet, bleibt unter GC-Applikation aus. Im proliferativen Stadium wird durch Wucherung der ortsständigen Bindegewebelemente ein Granulationsgewebe ausgebildet. Die hierfür entscheidende Zahl und Vitalität der Fibroblasten wird durch GC vermindert ^{17, 145}. Im folgenden Stadium der Vernarbung greifen die Glucocorticoide hemmend in die Bildung kollagener Fibrillen ein. F a s s b e n d e r 's Zusammenstellung dürfte deutlich gemacht haben, "daß die Glucocorticoide der Nebennierenrinde in der Lage sind, in geradezu erstaunlich vielfältiger Weise in die Speichen des akuten und chronischen Krankheitsablaufes einzugreifen". Solche Vielseitigkeit des Cortisons hat immer wieder dazu verleitet, in ihm mehr als nur ein Pharmakon, nämlich einen Substitutionsfaktor zu sehen. Wenngleich diese Fragen die Forschung noch lange beschäftigen werden, kann man wohl sagen, daß das Cortison beim Rheumatismus rein pharmakologisch wirkt. Für die besondere, umfassende Wirkungsweise des Cortisons hat der Dermatologe

V o n k e n n e l die Bezeichnung "histotrop" geprägt. Es hat einen bessernden Einfluß auf das gesamte rheumatisch erkrankte Gewebe. Aber ätiotrop, im Sinne einer "therapia magna" nach F e l l i n g e r ³⁹, wirkt es nicht.

d) Neuere ätiologisch-pathogenetische Vorstellungen

aa) Nebennierenrinden- und Hypophysen-Störungen im erweiterten Sinn

Nach dieser Fülle vorwiegend negativer Befunde zur Frage der Rheuma-ätiologie wollen wir uns den anderen heute erwogenen ätiologisch-pathogenetischen Vorstellungen zuwenden. Wenngleich unserem Wissen in diesen Fragen noch viel Unsicheres anhaftet, wird man dabei den Störungen im Hypophysen-Nebennierenrinden-System jenen Platz zuweisen können, der ihnen nach ihrer Bedeutung für das Rheumageschehen zukommt. Dabei werden uns manche Einzelfaktoren begegnen, die von einigen Autoren als beherrschendes Prinzip beim Rheuma angesehen werden. Von diesen wie auch von den oben diskutierten Theorien kann man mit H o f f ⁷⁴ sagen: sie sind "richtig in dem, was sie behaupten, aber irrtümlich durch das, was sie verschweigen". So muß durch ergänzende Beobachtungen das Hypophysen-Nebennierenrinden-System mit seinen Störungen wieder in den Zusammenhang eingefügt werden, in dem es als vermittelndes, aber nicht dominierendes Glied steht. Von S e l y e 's Schema der Anpassungskrankheiten sagen J u n g und B ö n i ⁷⁷ wohl mit Recht, daß es zu eng gefaßt sei. Einzelne Züge und Krankheitsbilder können dem Resistenzstadium, andere wieder dem Alarmstadium entsprechen. Unter Kuren, die zu einer klinischen Besserung führten, wurden auch der Theorie widersprechende Blutbildverschiebungen beobachtet, wie etwa Rückgang der Beschwerden bei steigender Eosinophilen-Zahl. K r a c h t ⁸⁹ hat darauf hingewiesen, daß ein Stress durchaus nicht allein über das Hypophysen-Nebennierenrinden-System ablaufen muß. Bei Ratten, den Versuchstieren S e l y e 's, verhält es sich zwar so, aber Wildkaninchen reagieren ganz anders. Unter starker psychischer und physischer Belastung kommt es bei ihnen zur Ausbildung eines Morbus Basedow, der schließlich in der "Erschöpfungsphase" zum Tod führt. H e i l m e y e r ⁶⁰ vermutet, daß es auch beim Menschen Reaktionstypen der Ratte, des Wildkaninchens und andere, bisher unbekannte gebe. Es scheint gewiß, daß im Verlauf des Rheumatismus auch das Zentralorgan der vegetativen Steuerung, das Zwischenhirn, affiziert wird. K r a m m e r ⁹⁰ hält die Sensibilisierung des Diencephalon für das Entscheidende am ganzen Krankheitsprozeß; H i l l e r ⁷¹ sagt, die

primär-chronische Polyarthrits sei nur so lange heilbar, als die Erkrankung das Zwischenhirn nicht erfaßt habe. Auch F e l l i n g e r ⁴⁰, der das Bestehen einer Dyskortie (Nebennierenrindenstörung) während des Rheumatismus bestätigt, spricht von einer Beteiligung höherer zentralnervöser Stellen. Nur so ließen sich die vegetativen Symptome bei der primär-chronischen Polyarthrits wie das Salbengesicht, die Neigung zu Schweißen und die Atrophie von Haut und Muskeln in symmetrischer Anordnung erklären. Ein Beweis für den Zusammenhang von Rheumatismus und Hirnstamm ist nach H o f f ⁷³ auch die Tatsache, daß wichtige Rheumaheilmittel wie die Salizylsäure und das Pyramidon als typische Hirnstammnarkotika angesprochen werden können.

bb) Die Hyperergie-Theorie K l i n g e 's

Von den Deutungsversuchen der Rheumatismus-Entstehung dürften die Ansichten K l i n g e 's am besten bekannt und experimentell belegt sein ⁸⁷. Zwar haben vor ihm schon S w i f t ¹⁴⁴ und R ö s s l e ^{121, 122} angenommen, daß das rheumatische Gewebsbild dem einer allergischen Entzündung entspreche, aber K l i n g e hat diese Vermutung in umfassenden experimentellen Untersuchungen belegt. Durch intravenöse Reinjektion eines artfremden Serums bei sensibilisierten Tieren konnte er an Herz und Gefäßen Geweschäden erzeugen, die denen des echten Rheumatismus sehr ähnlich sind. Im Gefolge einer Antigen-Antikörper-Reaktion entsteht dabei das Bild der allergisch-hyperergischen Entzündung. Entsprechend seiner Auffassung von der Einheitlichkeit des Rheumatischen nahm K l i n g e diesen Hyperergie-Mechanismus für die akuten wie die chronischen Formen der Erkrankung an. Nach den Erkenntnissen der letzten Jahre scheint sich hier aber doch ein Unterschied zu ergeben. Für das rheumatische Fieber als typische Zweitkrankheit nach einer Infektion der oberen Luftwege ist die sensibilisierende Rolle der Streptokokken der Gruppe A nach L a n c e - f i e l d sehr wahrscheinlich geworden. Als Ergebnis einer ausführlichen Untersuchung faßte C h r i s t ²⁰ im Jahr 1959 zusammen: "die vorliegenden Befunde lassen sich am besten verstehen unter der Annahme einer Allergie vom verzögerten Reaktionstyp gegen A-Streptokokkenantigene als Ursache für die Entwicklung einer akuten Polyarthrits. Eine allergische bzw. anaphylaktische Reaktion in der Pathogenese dieser Krankheit ist wahrscheinlich, aber nicht bewiesen." Das Gleiche kann man nicht von der primär-chronischen Polyarthrits sagen. Bei dieser sind vorausgehende Infektionen nur selten nachzuweisen; die entsprechenden, bei der akuten Form positiven immunologischen Reaktionen fallen hier in der Regel negativ aus. H o f f ⁷⁴ spricht sogar von einem Ausschließungsverhältnis zwischen akuter und primär-chronischer Polyarthrits, indem das Überstehen

der ersten einen Schutz gegen die zweite Erkrankung biete. Eine große, heute noch nicht zu übersehende Bedeutung könnte der Nachweis von Autoantikörpern im Serum von chronischen Arthritikern haben¹⁵⁷. Solche Antikörper gegen das körpereigene Gewebe kommen bei akuten Arthritiden nicht vor und spielen möglicherweise eine Rolle bei der Erhaltung des chronischen Prozesses. G o e b e l⁴⁶ nimmt an, daß eine unspezifische Gewebsschädigung (Mikro-Traumen) zu der Bildung von Autoantikörpern Anlaß geben könnte, die an der Stelle der Schädigung zur hyperergischen Reaktion führten. Autoantikörper wären damit die Lokalisatoren des rheumatischen Geschehens.

cc) Rheumatismus als Kollagenose

Der Charakter der primär-chronischen Polyarthrititis als einer Erkrankung des Mesenchyms mit fast unbekannter Ätiologie hat es nahegelegt, sie in die Reihe ähnlich gekennzeichneten Krankheiten zu stellen: der Kollagenosen. Der Begriff der Kollagenkrankheiten oder Kollagenosen ist 1950 von K l e m p e r e r⁸⁶ geprägt worden, um die Zusammenfassung einer Anzahl bisher verstreuter Krankheitsbilder mit unbekannter Ätiologie zu gestatten. Dazu zählt T i s c h e n d o r f¹⁵⁰: Primär-chronische Polyarthrititis, Arthrosis mutilans, Lupus erythematosus acutus, Periarteriitis nodosa und Panarteriitis, Sklerodermie, Dermatomyositis, Myxoedema tuberosum und Akrodermatitis atrophicans. Diese Einteilung stimmt in manchem mit der S e l y e'schen Systematik der Adaptationskrankheiten überein, hat aber den Vorteil, daß sie keinerlei ätiologische Aussagen vorwegnimmt. Das Gemeinsame ist die krankhafte Affektion des Bindegewebes (nicht allein der kollagenen Substanz). Es ist aber möglich, daß künftige ätiologische Erkenntnisse diese Einheit wieder sprengen, da ja ein gleiches oder ähnliches morphologisches Substrat nicht mit Sicherheit auf dieselbe Krankheitsursache schließen läßt.

dd) Kapillarpermeabilität und Rheumatismus

Einen gemeinsamen pathogenetischen Aspekt dieser Krankheiten haben S c h o e n u. T i s c h e n d o r f¹²⁶, T i s c h e n d o r f¹⁵⁰ sowie T i s c h e n d o r f u. S c h o e n¹⁵¹ und H a r t m a n n⁵¹ in der charakteristischen Dysproteinämie gefunden. So kann man nach T i s c h e n d o r f die Kollagenosen auch als "dysproteinämische Osteo-Arthro-Myopathien" bezeichnen. Die deutlichsten Veränderungen sind Abnahme der Albumine und der Alphaglobuline und Vermehrung der Gamma-Globuline. Nach H a r t m a n n⁵¹ ist

beim chronischen Rheumatismus die Dysproteinämie selbst ein wichtiger Faktor in der Pathogenese. Durch den Albumin-Abfall wird der kolloid-osmotische Druck des Plasmas gesenkt und eine Kapillarexsudation gefördert. Bei dieser serösen Exsudation treten die Bluteiweißkörper nach ihrer Größe in der Reihenfolge Albumine, Gamma-, Alpha-, Beta-Globuline ins Gewebe aus. Der Beginn der Entzündung ist somit nach *Eppinger* die "Albuminurie ins Gewebe". Es ist verständlich, daß damit die Dysproteinämie verstärkt wird und so ein *circulus vitiosus* die Fixierung der Gewebsschäden bewirkt. *Hartmann* sieht in der gesteigerten Kapillardurchlässigkeit den wichtigsten pathogenetischen Faktor beim Rheumatismus. Drei humorale Störungen wirken bei der Permeabilitätssteigerung zusammen: Dyscortie, Dysproteinämie, Dysfermentie. Dyscortie oder Störung der Nebennierenrinden-Funktion kommt im Verlauf chronischer Arthritiden in Form einer GC-Verminderung vor ¹⁶⁴; sie könnte bei der Pathogenese eine gewisse Rolle spielen, ist aber im übrigen unbewiesen. Dysproteinämie als Kennzeichen der Kollagenosen (Systemerkrankungen des Bindegewebes) haben wir oben erwähnt; so bleibt die Dysfermentie. Sie bedeutet hier eine Störung im Fermentsystem des Bindegewebes, vor allem im Hyaluronsäure-Hyaluronidase-Gleichgewicht. Hyaluronidase kann eine Steigerung der Kapillardurchlässigkeit bewirken. Sie depolymerisiert die sauren Mucopolysaccharide, die am Aufbau der Gefäßwand beteiligt sind, aber als Bestandteil der Grundsubstanz überall im Bindegewebe vorkommen ⁵¹. Daraus erklärt es sich, daß Hyaluronidase-Präparate die Ausbreitung von Farbstoffen und anderen Substanzen im Bindegewebe merklich beschleunigen. Die Bedeutung einer Störung im Hyaluronsäure-Hyaluronidase-Gleichgewicht für die Pathogenese des Rheumatismus wird nach *Mathies* ⁹⁶ schon aus der Tatsache deutlich, daß alle wirksamen Rheumaheilmittel wie Cortison, ACTH, Roßkastanie, ja sogar Moor- und Schwefelbäder die Hyaluronidase-Aktivität hemmen. Diese Wirkung ist allerdings nach den Versuchen von *Mathies* ^{97, 98, 99} an eine intakte Katecholaminausschüttung durch das Nebennierenmark gebunden. *Rössing* ¹²⁰ vertritt die Ansicht, daß solche Dysfermentie für den Rheumatismus nicht spezifisch ist, eine lokale Störung im Fermentgleichgewicht aber pathogenetisch bedeutsam sein kann.

Ein Zusammenhang zwischen Leberstörungen und Rheumatismus wird durch folgende Beobachtungen belegt: man findet klinisch häufig Krankheitssymptome von seiten der Leber, zuweilen mit Gelbsucht ¹⁵³; die Leber weist bei Rheumatikern die morphologischen Zeichen einer toxischen Schädigung auf ⁸⁷; die Leberfunktionsproben fallen oft pathologisch aus. Auch Magen-Darmstörungen sind kürzlich als ursächlicher Faktor angeschuldigt worden ⁹¹.

Unsere kurze, gewiß nicht vollständige Zusammenstellung von ätiologisch-

pathogenetischen Anschauungen über den Rheumatismus hat nach der Ablehnung der Nebennierenrinden-Störungen keine schlüssige Theorie an deren Stelle gesetzt. Es dürfte aber deutlich geworden sein, daß jede Vorstellung über die Entstehung des Rheumatismus eine große Zahl weit entfernter, ja oft einander widersprechender Einzelbefunde berücksichtigen muß.

C) Schlußdiskussion

Sind Nebennierenrinden-Störungen eine Ursache des Rheumatismus? Diese Frage kann man bei Abwägung der Gründe dafür und dagegen klar verneinen. Sie entstand unter dem Eindruck überraschender Besserung der rheumatischen Erscheinungen bei Glucocorticoid-Gaben. Wir wissen heute, daß der Effekt des Cortisons und seiner Analoga auf einer pharmakologischen, stark entzündungshemmenden Wirkung beruht. Ein Glucocorticoid-Mangel ist als Wegbereiter des Rheumatismus nicht bewiesen, ein Überschuß an Mineralocorticoiden ist widerlegt. Veränderungen im Steroidspektrum bei Rheumatikern sind als Folge und nicht als Ursache der Erkrankung anzusehen. Das von S e l y e mitgeteilte Bild der Adaptationskrankheiten trifft auf den Rheumatismus wahrscheinlich nicht zu. Ein Zusammenhang mit dem Gesamtphänomen des Stress ist allerdings anzunehmen. Die Diskussion über die Fragen scheint entschieden und ist damit verstummt. In den großen Literatur-Übersichten der "Annals of Internal Medicine" über "Arthritis and Rheumatism" war in den Jahren von H e n c h 's Entdeckung bis 1956 ein großes Kapitel den Arbeiten über "Adrenal Function and Arthritis" gewidmet. In der folgenden Übersicht des Jahres 1959 konnte dieses Kapitel völlig weggelassen werden. Trotz vieler Bemühungen, durch die unsere Kenntnisse auf diesem Gebiet stark erweitert wurden, konnten S e l y e , H e n c h und andere Autoren keine Beweise für ihre Vorstellungen erbringen. Die Gegenbeweise sind nicht eigentlich formuliert worden; es sind alle die Tatsachen, die sich den genannten Theorien nicht einfügten. Es scheint sich auch die Einheit aller rheumatischen Erscheinungsformen nicht aufrecht erhalten zu lassen. K l i n g e 's Vorstellung der Streptokokkenhyperergie trifft sehr wahrscheinlich auf das rheumatische Fieber zu, bei der primär-chronischen Polyarthriti s fehlen die Anhaltspunkte dafür. Durch die Fortentwicklung unseres Wissens scheinen die Unterschiede innerhalb des Rheumatischen stärker hervortreten als die Gemeinsamkeiten. Zusammenfassende Systeme werden vom Fortschritt der Erkenntnis schnell eingeholt und gesprengt. Man weiß nicht, wie die künftige Erklärung des Rheumatismus lauten wird. Es scheint aber gewiß, daß nicht ein Hormonmangel oder -Ungleichgewicht dafür ausreicht, sondern daß diese Deutung den ganzen Bereich oft divergenter Einzelerkenntnisse über "das Rheumatische" umfassen muß.

Literaturverzeichnis

- 1) Adams, F.H., Glick, D., Anderson, R.C. u. Dwan, P.F.: J. Pediatr. 41, 258 (1952)
- 2) Ainger, L.W., Ely, R.S., Done, A.K., Brill, A.B. u. Kelley, V.C.: A.M.A. Am. J. Dis. Child. 89, 575 (1955)
- 3) Allegra: Giorn. clin. med. 30, 96 (1949)
- 4) Appleby, J.I., Gibson, G., Norymberski, J.K.: Ann. Rheum. Dis. 14, 172 (1955)
- 5) Aschoff, L.: Verh. dtsch. path. Ges. 2, 46 (1904)
- 6) Bartholomew, L.E., Slocumb, C.H., Bahn, R.C.: Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 33, 635 (1958)
- 7) Bauer, W., Clark, W.S., Dienes, L.: Practitioner 166, 5 (1951)
- 8) Benda, L.: Probl. d. Hyp.-NNR-Syst., Springer Berlin S. 222, 1953
- 9) Birke, G.: 8ème Congrès int. des Maladies Rhumat. Médecine et Hygiène (Genève) 146, 50 (1953)
- 10) Birke, G.: Plantin, L.O.: Acta Rheumat. Scand. 3, 59 (1957)
- 11) Birke, G., Plantin, L.O.: Ann. Rheumat. Dis. 16, 386 (1957)
- 12) Birke, G., Plantin, L.O.: Acta med. Scand. (Suppl. 291) 148, 8 (1954)
- 13) Bohle, A., Hieronymi, G., Hartmann, F.: Z. Kreislaufforsch. 40, 162 (1951)
- 14) Bossa, G., Villano, F., Grandillo, F.: Progr. Vol. II, 9th Int. Congr. Rheumat. Dis. Toronto, Ontario, Canada 1957
- 15) Bradbury, I.T.: Clin. Obstet. Gynec. 1, 257 (1958)
- 16) Bunim, J.J.: Ann. Rheum. Dis. 15, 392 (1956)
- 17) Castor, C.W., Baker, B.L.: Endocrin. 47, 234 (1950)
- 18) Ceresa, F., Reyneri, C.: Acta Endocrin. 12, 85 (1953)
- 19) Ceresa, F., Rubino: Rheumatismo Milano 3 (1951) zit. Fellingner (40)
- 20) Christ, P.: Ergebn. d. inn. Med. 11, 379 (1959)
- 21) Clark, J., Umbreit, W.W.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 86, 558 (1954)
- 22) Cornman, I.: Science 113, 37 (1951)
- 23) Curschmann: Med. Welt 20, 500 (1941)
- 24) Davis, Lemmens: Ann. d'Endocrin. 11, 389 (1950)
- 25) Davison, R.A., Koets, P., Kuzell, W.C.: J. clin. Endocrinol. 7, 201 (1947)
- 26) De Gennes: Presse méd. 58, 541 (1947)
- 27) De Gennes: Bull. soc. med. Hosp. Paris 63, 532 (1947)
- 28) Desmarais, M.H.L.: Ann. Rheumat. Dis. 8, 296 (1949)
- 29) Dobriner, K., Lieberman, S., Wilson, H., Dunham, M., Sommerville, T.F., Rhoads, C.: 2nd Clin. ACTH Conf. 1, 65 (1950)
- 30) Dobriner, K.: Bull. rheum. dis. 2, 5 (1951)

- 31) Dobriner, K.: Symp. on steroids in exp. and clin. pract. New York S. 130, 1951
- 32) Dougherty, T.F.: Trans. 2nd Conf. on the adrenal cortex New York S. 88, 1951
- 33) Fährdrich, W.M., Bentele, R.: Dtsch. med. Wschr. 76, 117 (1951)
- 34) Farrel: zit. Rein-Schneider Physiologie des Menschen, Springer Berlin, S. 388, 1960
- 35) Fassbender, H.G.: Z. Rheumaforsch. 11, 79 (1952)
- 36) Fassbender, H.G.: Z. Rheumaforsch. 16, 76 (1957)
- 37) Fassbender, H.G.: Bull. Schw. Akad. Med. Wiss. 8, 169 (1952)
- 38) Fassbender, H.G.: Virchow's Arch. 121, 275 (1952)
- 39) Fellingner, K.: Z. Rheumaforsch. 16, 90 (1957)
- 40) Fellingner, K.: Pathophysiologie des ACTH und der NNR in Probl. d. Hyp.-NNR-Systems, Springer Berlin, S. 81, 1953
- 41) Fick, K.: Z. Rheumaforsch. 19, 293 (1960)
- 42) Fischer, F.: Acta med. Scand. (Suppl. 305) 152, 7 (1955)
- 43) Forsham, P.: Disc. Ann. Rheum. Dis. 14, 416 (1955)
- 44) Freund, H.A., Basinsky, D.H., Scott, R.B.: J. Michigan Med. Soc. 49, 1076 (1950)
- 45) Frey, J., Fischer, R.: Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 57, 69 (1951)
- 46) Goebel, A.: Die Pathologie des Rheumatismus in "Der Rheumatismus" R. Hopmann, Georg Thieme Stuttgart, 1956
- 47) Gordon, A.S.: Recent Progr. Hormone Res. 10, 339 (1954)
- 48) Gross, F.: Klin. Wschr. 34, 929 (1956)
- 49) Gamp, A., Gros, H., Kirnberger, E.J., Bopp, A.: Dtsch. med. Wschr. 80, 782 (1955)
- 50) Harrison, G.: Brit. M. J. 2, 1299 (1951)
- 51) Hartmann, F.: Z. Rheumaforsch. 11, 65 (1952)
- 52) Hartmann, F.: Z. Rheumaforsch. 17, 445 (1958)
- 53) Hartmann, F.: Dtsch. med. Journ. 14, 321 (1954)
- 54) Haus, E.: Z. Rheumaforsch. 16, 400 (1957)
- 55) Hechter, O., Jacobsen, R.P. et al.: J. Clin. Endocrin. 10, 827 (1950)
- 56) Heilmeyer, L.: Allgemeine klinische Bedeutung des Hypophysen-NNR-Systems in Probl. d. Hyp.-NNR-Systems, Springer Berlin 1953
- 57) Heilmeyer, L.: Dtsch. med. Wschr. 75, 1124 (1950)
- 58) Heilmeyer, L.: Münch. Med. Wschr. 93, 810 (1951)
- 59) Heilmeyer, L.: Med. Welt 20, 141, 173 (1951)
- 60) Heilmeyer, L.: Probleme des Hypophysen-NNR-Systems, Springer Berlin, S. 174, 1953
- 61) Hench, P.S., Kendall, E.C., Slocumb, C.H., Polley, H.F.: Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 24, 181, 277 (1949)

- 62) Hench, P.S.: J. Am. Med. Assoc. 148, 1327 (1950)
- 63) Hench, P.S.: Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 29, 649 (1954)
- 64) Hench, P.S., Kendall, E.C., Slocumb, C.H., Polley, H.F.: Arch. Int. Med. 85, 545 (1950)
- 65) Hench, P.S.: Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 24, 167 (1949)
- 66) Hench, P.S.: Ann. Rheum. Dis. 8, 90 (1949)
- 67) Hench, P.S.: Tr. A. Life Ins. M. Dir. America 3, 31 (1952)
- 68) Heni, F.: Klinik der Gegenwart 4, 215 (1957)
- 69) Heringa, G.G., Croon, D.B., Ruyter, J.H.C., Smits, G.: Proc. 3d Europ. Rheumatol. Congr. La Haye, S. 103, 1955
- 70) Hill, S.R., Holley, H.L., Ulloa, A.: Arthritis and Rheumatism. S. 114 (1959)
- 71) Hiller: Zit. nach Krammer: Z. Rheumaforsch. 18, 42 (1959)
- 72) Hoagland: Zit. Staudinger (139)
- 73) Hoff, F.: Klinische Physiologie und Pathologie, Georg Thieme Stuttgart, 1957
- 74) Hoff, F.: Zit. Voit, K. u. Gamp, A. (157)
- 75) Holley, H.L.: Mississippi Doctor 33, 257 (1956)
- 76) Howard, R.P., Venning, E.H., Fisk, G.H. Canad. M.A.J. 63, 340 (1950)
- 77) Jung, A., Böni, A.: Schweiz. Med. Wschr. 82, 852 (1952)
- 78) Karstens: Zit. Fellinger, K.: in Probl. d. Hyp.-NNR-Syst. Springer Berlin, S. 86, 1953
- 79) Kelley, V.C.: Lancet Minneapolis 75, 291 (1955)
- 80) Kelley, V.C.: Ann. N. York Acad. Sc. 61, 369 (1955)
- 81) Kelley, V.C.: Pediatr. 15, 111 (1955)
- 82) Kelley, V.C., Ely, R.S., Done, L.E., Ainger, L.E.: Amer. J. Med. 18, 20 (1955)
- 83) Kellie, A.E., Wade, A.: Brit. Med. J. 2, 594 (1953)
- 84) Kendall, E.C.: Med. Welt 20, 1929 (1950)
- 85) Kendall, E.C.: Brit. Med. J. 4743, 1295 (1951)
- 86) Klemperer, P.: Am. J. Path. 26, 505 (1950)
- 87) Klinge, F.: Ergebn. d. allg. Pathol., Münchner Verl. v. J.F. Bergmann 27 (1933) Der Rheumatismus
- 88) Koller, F., Zollikofer, H.: Experientia 6, 299 (1950)
- 89) Kracht: 2. Tagg. d. dt. Ges. f. Pathologie 1952
- 90) Krammer, F.: Z. Rheumaforsch. 18, 42 (1959)
- 91) Kuhlmann, F.: Z. Rheumaforsch. 18, 200 (1959)
- 92) Kühnau, W.: Disk. S. 211 Probleme d. Hyp.-NNR-Systems Springer Berlin 1953
- 93) Leuthardt, F.: Lehrbuch der physiol. Chemie, Springer Berlin, S. 704 f., 1959
- 94) Lichtwitz, L.: Functional Pathology London S. 248

- 95) Lustig, E.S. de, Mancini, R.E.: C.R. Soc. Biol. 145, 1724 (1951)
- 96) Mathies, H.: Med. Klin. 52, 1676 (1957)
- 97) Mathies, H.: Z. Rheumaforsch. 18, 205 (1959)
- 98) Mathies, H.: Z. ges. exp. Med. 131, 118 (1959)
- 99) Marrian, G.F.: Practitioner 166, 43 (1951)
- 100) Marti, M.: Helvet. M. Acta 18, 215 (1951)
- 101) Meier, R., Gross, F., Desaulles, P.: Klin. Wschr. 653 (1951)
- 102) Menkin, V.: The Symposium on the mechanism of inflammation
New York 1953
- 103) Menkin, V.: Schweiz. med. Wschr. 1164 (1952)
- 104) Miller, R.D.: Disc. Ann. Rheum. Dis. 15, 392 (1956)
- 105) Nelson, D.H., Samuels, L.T., Willardson, D.G., Tyler, F.H.:
J. Clin. Endocrin. 11, 1021 (1951)
- 106) Norymberski, J.K., Stubbs, R.D., West, H.F.: Lancet 1, 1276 (1953)
- 107) Pearse, A.G.E.: Lancet 1, 954 (1950)
- 108) Pearse, A.G.E.: J. Path. u. Bact. 65, 355 (1953)
- 109) Pearse, A.G.E.: J. Path. u. Bact. 64, 791 (1952)
- 110) Pearse, A.G.E.: J. Path. u. Bact. 64, 811 (1952)
- 111) Pemberton, Scull Ann. Int. Med. 19, 482 (1943)
- 112) Perera, G.A., Ragan, C.: Proc. Soc. Exp. Biol. 75, 99 (1950)
- 113) Perkoff, G.T., Sandberg, A.A., Nelson, D.H., Tyler, F.H.:
A.M.A. Arch. Int. Med. 93, 1 (1954)
- 114) Peterson, R.E., Wyngaarden, J.B., Guerra, S.L., Brodie, G.B.,
Bunim, J.J.: J. Clin. Invest. 34, 1779 (1955)
- 115) Peterson, R.E.: zit. bei Holley, H.L.: Ann. Int. Med. 45, 550 (1956)
- 116) Pfeiffer, E.F.: Probl. d. Hyp.-NNR-Syst. Springer Berlin, S. 109, 1953
- 117) Pincus, G.: "Adrenal Cortex" Trans. 1st Conf. New York 1950
- 118) Pirozynski, W., Akert, K.: Schweiz. med. Wschr. 79, 745 (1949)
- 119) Richter, W.: Dtsch. Z. Chir. 237, 13 (1932)
- 120) Rössing, P.: Z. Rheumaforsch. 11, 176 (1952)
- 121) Rössle, R.: Verh. D. Path. Ges. 19, 18 (1923)
- 122) Rössle, R.: Virch. Arch. 288, 780 (1933)
- 123) Sayers, G.: Progress in Clin. Endocrin. New York S. 122, 1950
- 124) Schaal, K.: Dtsch. med. Wschr. 76, 609 (1951)
- 125) Schliephake, E.: Rheumatismus Klinik und Therapie, Dietrich Steinkopff
Darmstadt 1952
- 126) Schoen, R., Tischendorf, W.: Krankh. der Knochen, Gelenke und Muskeln
im Handbuch der inn. Medizin VI/1, Georg Thieme Stuttgart
S. 959 (1954)
- 127) Selye, H.: Brit. Med. J. 2, 1129 (1949)
- 128) Selye, H.; Pentz, E.I.: Canad. Med. Ass. J. 49, 264 (1943)
- 129) Selye, H.: 1st Ann. Report on Stress Montreal 1951

- 130) Selye, H., Sylvester, Hall, Leblond: J. Med. Assoc. 124, 201 (1944)
- 131) Selye, H.: Einführung in die Lehre vom Adaptationssyndrom,
Thieme Stuttgart 1953
- 132) Selye, H.: Stress beherrscht unser Leben, Econ-Verl. Düsseldorf 1957
- 133) Selye, H.: Stress Acta Inc. Montreal 1950
- 134) Selye, H.: zit. Pirozynski u. Akert (118)
- 135) Sobel, H., Marmorston, J.: Endocrinol. 55, 21 (1954)
- 136) Sokoloff, L., Sharp, J.T., Kaufman, E.H.: Ann. Rheum. Dis. 10, 467
(1951)
- 137) Sommerville, K.F., Marrian, G.F., Duthie, J.J.R., Sinclair, R.J.G.:
Lancet 1, 116 (1950)
- 138) Staub, P.L., Menthe, J.W., Nelson, S.S., Cohn, H.: J. Clin. Invest.
29, 349 (1950)
- 139) Staudinger, H.: Probleme d. Hyp.-NNR-Systems, Springer Berlin, S. 1,
1953
- 140) Staudinger, H., Weissbecker, L., Pfeffer: Probl. d. Hyp.-NNR-Syst.
Springer Berlin, S. 27, 1953
- 141) Stevenson, A.C., Cheeseman, E.A.: Ann. Eugenics 17, 177 (1953)
- 142) Studer, A.: Probl. d. Hyp.-NNR-Syst. Springer Berlin, S. 75, 1953
- 143) Studer, A.: Z. f. ges. exp. Med. 121, 287 (1953)
- 144) Swift, H.F.: J. Exp. Med. 39, 497 (1924)
- 145) Taubenhaus, M.: Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 8, 1 (1952)
- 146) Thorn, G.W.: Dis. Trans. 1st Conf. on the Adrenal Cortex New York,
S. 109, 1950
- 147) Thorn, G.W., Laidlaw, J.C.: Tr. Am. Clin. and Climat. A. 65, 179
(1954)
- 148) Thorn, G.W., Bayles, T.B., Massel, B.F., Forsham, P.H., Hill, S.R.:
New England J. Med. 241, 529 (1949)
- 149) Thorn, G.W., Bayles, T.B.: Practitioner 163, 365 (1949)
- 150) Tischendorf, W.: Klinik der Kollagenkrankheiten, Steinkopff-Verlag,
Darmstadt 1959
- 151) Tischendorf, W., Schoen, R.: Z. Rheumaforsch. 10, 302 (1951)
- 152) Uehlinger, E., Akert, K., Pirozynski, W.: Bull. Schweiz. Akad. Med.
Wiss. 6, 157 (1950)
- 153) Veil, W.H.: zit. Klinge (87) S. 93 f.
- 154) Venning, E.H.: Proc. 2nd Clin. ACTH Conference 2, 49 (1951)
- 155) Venning, E.H.: J. clin. endocrin. 11, 769 (1951)
- 156) Verzár: Lehrbuch der inneren Sekretion, Ars Medici Liestal 1948
- 157) Voit, K., Gamp, A.: Der Rheumatismus, Enke-Verlag, Stuttgart, S. 13,
1958
- 158) Volhard, F.: zit. Pfeiffer (116)

- 159) Vonkennel, J.: Probl. d. Hyp.-NNR-Systems, Springer Berlin, S. 212, 1953
- 160) Ward, L.E., Chung Wu, Hench, P.S. et al.: Proc. Staff Meet. Mayo Clin.
33, 611 (1958)
- 161) Weissbecker, L.: Probl. d. Hyp.-NNR-Syst. Springer Berlin, S. 105, 1953
- 162) Weissbecker, L.: Probl. d. Hyp.-NNR-Syst. Springer Berlin, S. 192, 1953
- 163) Weissbecker, L.: Probl. d. Hyp.-NNR-Syst. Springer Berlin, S. 188, 1953
- 164) Weissbecker, L., Staudinger, H.: Klin. Wschr. 29, 59 (1951)
- 165) Weissbecker, L.: Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., S. 37, 1951
- 166) Weissbecker, L., Heilmeyer, L.: Münch. med. Wschr. 93, 676 (1951)
- 167) Weissbecker, L.: Münch. med. Wschr. 94, 324 (1952)
- 168) West, H.F.: Ann. Rheumat. Dis. 16, 173 (1957)
- 169) Zorn, B.: Die Pathogenese des rheumatischen Syndroms im Licht der
Nebennierenrinden-Hormone, Gustav Fischer, Jena 1951

Ich danke Herrn Professor Dr. med. W. Seitz für die
Überlassung des Themas und Herrn Dr. med. H. Mathies
für die Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit.

Lebenslauf

Ich, Teodor Nebozuk, wurde am 21. Februar 1916 in Wytkiw (Westukraine) als Sohn des Ingenieurs Johann Nebozuk und seiner Frau Anna geboren. Von 1922 bis 1926 besuchte ich die Volksschule in Sokal. Danach besuchte ich das Katholische Gymnasium in Lemberg bis zu meiner Reifeprüfung im Jahre 1936. 1940 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Graz. Die ärztliche Vorprüfung (Rigorosum) legte ich dort 1943 ab. In diesem Jahr wurde ich verhaftet und bis April 1945 im Konzentrationslager Dachau gefangengehalten. 1946 setzte ich mein Studium an der Universität München fort. 1950 wanderte ich nach Kanada aus und wurde kanadischer Staatsbürger. Das Studium der Medizin habe ich 1959 an der Universität München wieder aufgenommen und im Januar 1961 mit dem Staatsexamen beendet.

